

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**Sepsis nosocomial en el recién nacido menor de 1500  
gramos. Análisis epidemiológico en dos períodos de tiempo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Enrique Alberto Criado Vega**

DIRECTORES

**Luis Arruza Gómez**  
**José Antonio Martínez Orgado**

Madrid, 2018

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Pediatría**



**TESIS DOCTORAL**

**SEPSIS NOSOCOMIAL EN EL RECIÉN NACIDO MENOR DE 1500 GRAMOS.**

**ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO EN DOS PERIODOS DE TIEMPO**

Memoria para optar al Título de Doctor presentada por

**Enrique Alberto Criado Vega**

Dirigida por los doctores

Luis Arruza Gómez

José Antonio Martínez Orgado

Madrid 2017

**A mi mujer.**

**A mis hijas.**

**A mis padres.**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Luis Arruza Gómez y a José Antonio Martínez Orgado, directores de mi tesis, por sus consejos, su apoyo y su ayuda. Gracias por vuestra paciencia, por vuestro esfuerzo para que este trabajo pudiese llegar a buen término.

A Manuel Fuentes por su ayuda para la interpretación de los datos. Por su disponibilidad y por su ánimo en los momentos más difíciles en la realización de esta tesis.

A Esther, Belén, Gloria, Araceli, Maribel, María José, Javier por facilitarme la realización de esta tesis, por sus palabras de cariño. A Pilar, Eva, Luis, Pedro por su empuje y alegría.

A Manuel Moro por perseverar mes tras mes e insistir en la importancia de la realización de la tesis.

A Pilar, Marta, Florencio, Juan, Lucia, Cristina, Roberto, Enrique y en general a mis compañeros del Hospital de Getafe, lugar donde aprendí mi profesión, por sus enseñanzas.

A Azucena, Carolina, Roberto, Luis, Braulia, Rosa, Concha, Juan, Manolo y tantos de mis compañeros del Centro de Salud El Greco por su apoyo, aun en la distancia.

A Javier, Aurora, Antonio, Beni, Carmen por sus lecciones.

**..... reloj, no marques las horas...**

# ÍNDICE

## Página

<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>5</b>
<b>FIGURAS Y TABLAS .....</b>	<b>7</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>9</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>15</b>
<b>1 ANTECEDENTES Y SITUACIÓN ACTUAL DEL TEMA.....</b>	<b>16</b>
<b>2 DEFINICIONES .....</b>	<b>17</b>
2.1 TIPOS DE INFECCIÓN DE ORIGEN NOSOCOMIAL .....	18
2.2 PATOLOGÍAS ASOCIADAS A LA PREMATURIDAD .....	20
2.2.1 <i>Ductus Arterioso Persistente (DAP):</i> .....	20
2.2.2 <i>Hemorragia peri-intraventricular (HIV):</i> .....	21
2.2.3 <i>Leucomalacia periventricular (LMPV):</i> .....	21
2.2.4 <i>Retinopatía de la prematuridad (ROP):</i> .....	21
2.2.5 <i>Displasia broncopulmonar (DBP):</i> .....	21
<b>3 DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNE.....</b>	<b>23</b>
3.1 SISTEMA INMUNE INNATO.....	23
3.2 SISTEMA INMUNE ADAPTATIVO O ADQUIRIDO .....	23
3.3 COMPLEMENTO .....	24
<b>4 EPIDEMIOLOGÍA.....</b>	<b>25</b>
4.1 FACTORES DE RIESGO PARA LA SEPSIS NEONATAL DE INICIO TARDÍO. ....	25
4.1.1 <i>Factores dependientes del huésped</i> .....	25
4.1.2 <i>Factores dependientes del entorno</i> .....	26
4.2 MICROBIOLOGÍA DE LA SEPSIS NEONATAL DE INICIO TARDÍO .....	32
4.2.1 <i>Bacterias grampositivas</i> .....	33
4.2.2 <i>Bacterias gramnegativas</i> .....	35
4.2.3 <i>Hongos</i> .....	36
4.2.4 <i>Virus</i> .....	37
<b>5 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO .....</b>	<b>38</b>
5.1 TRATAMIENTO DE GÉRMENES GRAMPOSITIVOS.....	38
5.1.1 <i>Glicopéptidos</i> .....	38
5.1.2 <i>Linezolid</i> .....	39
5.2 TRATAMIENTO DE GÉRMENES GRAMNEGATIVOS.....	39

5.3	TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR HONGOS.....	40
5.4	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO .....	40
5.5	REMOCIÓN DE CATÉTERES INTRAVENOSOS .....	41
<b>6</b>	<b>MORBIMORTALIDAD DE LA SEPSIS NEONATAL DE INICIO TARDÍO.....</b>	<b>42</b>
6.1	MORTALIDAD .....	42
6.2	MORBILIDAD.....	42
6.2.1	<i>Retinopatía de la prematuridad .....</i>	<i>42</i>
6.2.2	<i>Displasia broncopulmonar .....</i>	<i>43</i>
6.2.3	<i>Ductus arterioso persistente.....</i>	<i>43</i>
6.2.4	<i>Enterocolitis necrotizante .....</i>	<i>44</i>
6.2.5	<i>Afectación neurológica .....</i>	<i>44</i>
<b>II.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>47</b>
<b>III.</b>	<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>50</b>
<b>1</b>	<b>OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....</b>	<b>51</b>
1.1	PRINCIPALES.....	51
1.2	ESPECÍFICOS .....	51
<b>IV.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>52</b>
<b>1</b>	<b>TIPO DE DISEÑO, PERIODO Y AMBITO DE ESTUDIO .....</b>	<b>53</b>
<b>2</b>	<b>SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN.....</b>	<b>53</b>
2.1	CRITERIO DE INCLUSIÓN (POBLACIÓN DIANA).....	53
2.2	SELECCIÓN DE LA MUESTRA. TAMAÑO MUESTRAL .....	53
2.3	CRITERIO DE EXPOSICIÓN.....	54
<b>3</b>	<b>RECOGIDA DE DATOS .....</b>	<b>54</b>
3.1	BASE DE DATOS SEN1500 .....	54
3.2	BASE DE DATOS DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HCSC .....	54
3.2.1	<i>Recogida de datos microbiológicos .....</i>	<i>55</i>
<b>4</b>	<b>VARIABLES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>55</b>
4.1	FACTORES INDEPENDIENTES DE LA VARIABLE PRINCIPAL.....	55
4.1.1	<i>Variables demográficas y perinatales .....</i>	<i>55</i>
4.1.2	<i>Variables de Morbilidad previa .....</i>	<i>56</i>
4.1.3	<i>Otras variables.....</i>	<i>56</i>
4.2	FACTORES ASOCIADOS A LA VARIABLE PRINCIPAL. ....	57
4.2.1	<i>Estancia .....</i>	<i>57</i>
4.2.2	<i>Utilización de dispositivos médicos .....</i>	<i>57</i>
4.2.3	<i>Gérmenes responsables de los episodios de sepsis tardía. ....</i>	<i>58</i>

4.2.4	<i>Tratamientos utilizados:</i>	58
4.2.5	<i>Mortalidad</i>	58
4.2.6	<i>Morbilidad</i>	58
4.3	FACTORES DEPENDIENTES DE LA VARIABLE PRINCIPAL	59
4.3.1	<i>Presencia de factores de riesgo en el momento del diagnóstico de sepsis nosocomial</i>	59
4.3.2	<i>Características del paciente al alta</i>	59
4.3.3	<i>Tasas</i>	59
<b>5</b>	<b>MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS</b>	<b>60</b>
<b>6</b>	<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>60</b>
<b>7</b>	<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>60</b>
7.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO	60
7.1.1	<i>Factores relacionados con el primer episodio de LOS (sepsis de origen tardío)</i>	61
7.1.2	<i>Comparación de la incidencia de LOS en los periodos 2007-2008 frente a 2012-2013.</i>	61
<b>8</b>	<b>EXPOSICIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS</b>	<b>62</b>
<b>V.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>63</b>
<b>1</b>	<b>CARACTERÍSTICAS GENERALES</b>	<b>64</b>
1.1	ANTECEDENTES MATERNOS.	64
1.2	HISTORIA NEONATAL	66
1.3	ALIMENTACIÓN	67
1.4	VARIABLES ASOCIADAS	69
1.5	MORBIMORTALIDAD	70
1.5.1	<i>Mortalidad</i>	70
1.5.2	<i>Retinopatía de la prematuridad</i>	70
1.5.3	<i>Displasia broncopulmonar</i>	71
1.5.4	<i>Ductus arterioso persistente</i>	72
1.5.5	<i>Enterocolitis necrotizante</i>	72
1.5.6	<i>Patología neurológica</i>	73
1.5.7	<i>Crecimiento</i>	74
<b>2</b>	<b>ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO</b>	<b>76</b>
<b>3</b>	<b>COMPARACIÓN ENTRE PACIENTES CON SEPSIS CLÍNICA Y PACIENTES CON SEPSIS CONFIRMADA.</b>	<b>84</b>
<b>4</b>	<b>COMPARACIÓN ENTRE LOS DOS PERIODOS DE ESTUDIO</b>	<b>86</b>
4.1	ANTECEDENTES MATERNOS	86
4.2	HISTORIA NEONATAL	87
4.3	ALIMENTACIÓN	87



4.4	VARIABLES ASOCIADAS .....	87
4.5	INCIDENCIA DE SEPSIS.....	88
4.6	COMPARACIÓN DE MORBIMORTALIDAD .....	90
<b>VI.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>91</b>
<b>1</b>	<b>MORBIMORTALIDAD .....</b>	<b>97</b>
<b>2</b>	<b>ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO .....</b>	<b>99</b>
2.1	CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS.....	99
<b>3</b>	<b>ANÁLISIS COMPARATIVO 2007-2008 VS 2012-2013 .....</b>	<b>101</b>
<b>VII.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>102</b>
<b>VIII.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>105</b>

## **Abreviaturas**

**BIPAP:** Presión de 2 niveles en la vía aérea (no invasiva)

**BLEE:**  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro

**CDC:** Centers for Disease Control and Prevention

**CEIC:** Comité ético de Investigación Clínica

**CNN:** Canadian Neonatal Network

**CIV:** Catéteres intravasculares.

**CPAP:** Presión positiva continua en la vía aérea (no invasiva)

**DBP:** Displasia broncopulmonar

**EG:** Edad gestacional.

**EOS:** Early-onset sepsis o sepsis de inicio precoz

**EPC:** Edad postconcepcional.

**HCSC:** Hospital Clínico San Carlos

**HIV:** Hemorragia intraventricular.

**IRAS:** Infección relacionada con la asistencia sanitaria

**ITU:** Infección del tracto urinario

**KNN:** Korean Neonatal Network

**LCR:** Líquido cefalorraquídeo

**LOS:** Late-onset sepsis o sepsis de inicio tardío

**lpm:** latidos por minuto

**MIC:** Concentración mínima inhibitoria

**MSSSI:** Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

**NAMV:** Neumonía asociada a ventilación mecánica

**NEC:** Enterocolitis necrotizante.

**NEO-KISS:** Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System o Sistema de vigilancia de infección hospitalaria en UCIN

**NeonIN:** Neonatal Infection Surveillance Network.

**NICHD NRN:** National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.

**NK:** Células natural killer.

**NPT:** Nutrición parenteral total.

**OAF:** Oxigenoterapia de alto flujo.

**OR:** Odds Ratio

**PAMPs:** Patrones moleculares asociados a patógenos.

**PICC:** Catéter central de inserción periférica

**RNAT:** Recién nacido a término.

**RNEBP:** Recién nacido de extremado bajo peso (peso al nacimiento inferior a 1000 g).

**RNMBP:** Recién nacido de muy bajo peso (peso al nacimiento entre 1000 y 1500 g).

**RNPT:** Recién nacido pretérmino.

**ROP:** Retinopatía de la prematuridad

**rpm:** respiraciones por minuto

**SAMR:** S Aureus metililín-resistente

**SAMS:** S. Aureus metililín-sensible

**Sat O<sub>2</sub>:** Saturación de oxígeno

**SCoN:** Estafilococo coagulasa negativo

**SNC:** Sistema nervioso central

**TNF:** Factor de necrosis tumoral.

**UCIN:** Unidad de cuidados intensivos neonatales.

**VAFO:** Ventilación de alta frecuencia oscilatoria.

**VMC:** Ventilación mecánica convencional.

## Figuras y tablas

### Figuras

Figura 1. Distribución de recién nacidos prematuros según su edad gestacional.....	16
--	----

### Tablas

Tabla 1. Definiciones de los CDC de tipos específicos de IRAS (menores de 1 año).....	19
Tabla 2. Definiciones NEO-KISS de sepsis .....	20
Tabla 3. Distribución de gérmenes responsables de LOS en RNMBP .....	32
Tabla 4. Características de los pacientes .....	64
Tabla 5. Características prenatales de los RNMBP .....	65
Tabla 6. Antecedentes maternos.....	66
Tabla 7. Antecedentes neonatales .....	67
Tabla 8. Alimentación. tipo de leche de inicio.....	67
Tabla 9. Alimentación. nutrición enteral .....	68
Tabla 10. Alimentación. Antiácidos .....	68
Tabla 11. Variables de tratamiento .....	69
Tabla 12. Variables de tratamiento (continuación) .....	70
Tabla 13. Morbilidad asociada_Retinopatía de la prematuridad .....	71
Tabla 14. morbilidad asociada_Displasia broncopulmonar .....	71
Tabla 15. Morbilidad asociada_Ductus arterioso persistente .....	72
Tabla 16. Morbilidad asociada_DAP_Pacientes que precisaron tratamiento .....	72
Tabla 17. Morbilidad asociada_Enterocolitis necrotizante .....	73
Tabla 18. Morbilidad asociada_NEC y perforación.....	73
Tabla 19. morbilidad asociada. Patología neurológica .....	74
Tabla 20. Morbilidad asociada. Crecimiento .....	74
Tabla 21. Morbilidad asociada. Relación con otras morbilidades del RNMBP .....	75
Tabla 22. Edad de inicio del primer episodio (días).....	78
Tabla 23. Presencia de factores de riesgo en primer episodio de sepsis .....	78
Tabla 24. Gérmenes primer episodio de sepsis.....	79
Tabla 25. edad de inicio de todos los episodio de sepsis .....	79
Tabla 26. Gérmenes total episodios de sepsis.....	80
Tabla 27. Sensibilidad a antimicrobianos .....	80

Tabla 28. Duración de tratamiento (días).....	81
Tabla 29. Antibióticos utilizados.....	83
Tabla 30. Comparación sepsis clínica_sepsis confirmada.....	84
Tabla 31. Consumo de antibióticos .....	85
Tabla 32. Características de los pacientes por grupos de años .....	86
Tabla 33. Comparación 2007-2008/2012-2013. Alimentación.....	87
Tabla 34. Comparación 2007-2008/2012-2013. Variables asociadas .....	88
Tabla 35. Comparación 2007-2008/2012-2013. Ventilación mecánica invasiva .....	88
Tabla 36. Comparación 2007-2008/2012-2013. Incidencia de sepsis .....	89
Tabla 37. Comparación 2007-2008/2012-2013. incidencia de sepsis según edad gestacional...	89
Tabla 38. Comparación 2007-2008/2012-2013. Morbimortalidad .....	90
Tabla 39. Incidencia de sepsis de inicio tardío. Peso al nacimiento .....	93
Tabla 40. Duración catéteres intravasculares centrales.....	94
Tabla 41. Duración de nutrición parenteral .....	95
Tabla 42. Duración de ventilación mecánica .....	95
Tabla 43. Incidencia de sepsis. Comparación con Grupo Castrillo .....	96
Tabla 44. Consumo de antibióticos por patologías en HCSC .....	100

## **Resumen**

### Introducción

Durante las últimas décadas se ha producido un aumento de la supervivencia de los recién nacidos pretérmino gracias a las mejoras en los tratamientos que estos pacientes reciben, entre los que se incluye el tratamiento con surfactante pulmonar, mejoras en los aparatos de ventilación mecánica, utilización de nutrición parenteral e inicio precoz de la nutrición enteral. Parte de este tratamiento incluye la prevención y detección y manejo de las infecciones de los recién nacidos menores de 1500 g (RNMBP), entre los que la sepsis de inicio tardío tiene una alta incidencia, mayor cuanto menor es el peso o la edad gestacional del recién nacido.

### Material y métodos. Ventajas y sesgos del estudio.

Se analizaron con el programa SPSS 15.0 las características perinatales, factores de riesgo y morbimortalidad asociada a la prematuridad en relación con la aparición de un primer episodio de sepsis de inicio tardío en 222 pacientes ingresados en el Hospital Clínico San Carlos (HCSC) en los años 2007, 2008, 2011 y 2012.

Se realizó un análisis univariado de cada una de las variables estudiadas en relación con la variable principal del estudio (primer episodio de sepsis con confirmación microbiológica de inicio tardío) y posteriormente se ajustaron por edad gestacional y se compararon con los datos disponibles de los hospitales miembros del grupo SEN1500 de la Sociedad Española de Neonatología y con la literatura científica disponible. Para evitar el sesgo de mala clasificación se recogieron los datos según las variables consensuadas y estandarizadas del protocolo aprobado por el grupo SEN1500 y, en aquellos casos en los que éste no hubiese descrito, se recurrió a las definiciones recogidas por otras sociedades científicas.

### Objetivos y resultados

Se valoraron los principales antecedentes maternos de los pacientes. En el análisis univariado solo se encontró asociación estadísticamente significativa entre parto vaginal y desarrollo de sepsis de inicio tardío, asociación que desapareció al ajustar por edad gestacional los datos. No se encontró asociación con el resto de variables de la historia materna (etnia, uso de antibioterapia preparto, uso de corticoides antenatales, embarazo múltiple o fecundación in vitro).

Tampoco se encontró asociación entre sexo del paciente, bajo peso para edad gestacional y sepsis de inicio precoz. Si se encontró asociación estadísticamente significativa entre edad gestacional y sepsis de inicio tardío (80 % en menores de 25 semanas, 14 % en mayores de 33 semanas,  $p < 0,001$ ) y entre peso al nacimiento y sepsis de inicio tardío (70 % para menores de 750 g, 14 % para mayores de 1250 g,  $p < 0,001$ )

Se evaluaron las variables de tratamiento habitual en los grandes prematuros, objetivándose un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de sepsis de origen tardío en relación a la prolongación de ventilación mecánica (67 % en pacientes que permanecen intubados más de 14 días, 13 % en aquellos que no reciben ventilación mecánica invasiva) o nutrición parenteral (53 % en pacientes con más de 14 días de nutrición parenteral, frente a 8 % en los que la reciben menos de 7 días). También se encontró asociación significativa entre el retraso en el inicio de nutrición enteral o el momento en el que se alcanza la nutrición enteral completa con un aumento de incidencia de sepsis de inicio tardío.

Se encontró asociación entre sepsis de inicio tardío y mayor incidencia de retinopatía del prematuro (ROP), displasia broncopulmonar (DBP), pero no se encontró con enterocolitis necrotizante.

Un 30,9 % de los pacientes menores de 1500 g ingresados en HCSC van a presentar al menos un episodio de sepsis de inicio tardío. La mayoría de estos cuadros se van a producir en los primeros 15 días de vida y van a estar relacionados con *estafilococos coagulasa-negativos* (SCon), que son los responsables del 58 % de los primeros episodios de sepsis de inicio tardío (y del 51 % de todos los episodios de sepsis confirmados microbiológicamente). Entre los gérmenes gramnegativos, *E. Coli* y *E. Cloacae* son los más frecuentes.

Pese a que la tasa de sepsis es superior a lo publicado, el número de pacientes que reciben tratamiento antibiótico no es superior al de otras series, lo que puede estar relacionado con un sobrediagnóstico de estas infecciones.

En los años analizados por este estudio se produjo una disminución en la duración de catéteres intravasculares, nutrición parenteral y un menor uso de ventilación mecánica junto con un aumento en la utilización de lactancia materna como alimento de inicio en nutrición enteral. Sin embargo, esas mejoras en la práctica clínica no se acompañaron de una disminución en la incidencia de sepsis de origen tardío. Incluso se produjo un aumento, no significativo de la incidencia de sepsis de inicio tardío en los pacientes menores de 29 semanas de edad gestacional.

### Discusión. Líneas de futuro.

Los datos reflejados en este estudio son similares a los encontrados en la literatura. El aumento de incidencia de sepsis de inicio tardío en pacientes de menor edad gestacional o menor peso al nacimiento, variables que frecuentemente van unidas, está relacionado con la propia prematuridad de los pacientes, con el uso de técnicas que favorecen la aparición de estas infecciones y con un ambiente habitualmente contaminado por bacterias muy agresivas. En los datos revisados, pese a no conseguirse una mejora en los resultados obtenidos, se observa una tendencia a una disminución en la duración de uso de los catéteres intravasculares y a tasas más bajas de intubación, técnicas ambas claramente relacionadas con el desarrollo de sepsis de inicio precoz. El mejor uso de los antibióticos, aspecto que ya se ha iniciado en el servicio de Neonatología de HCSC y, sobre todo, su retirada precoz en aquellos casos que no lo precisen más que su implantación y el ajuste del tiempo necesario para el tratamiento permitirán mejorar el pronóstico de estos pacientes.

### Conclusiones.

El servicio de Neonatología del HCSC presenta una tasa de sepsis neonatal superior a las tasas publicadas. La mejoría producida en el manejo de las técnicas utilizadas en el tratamiento de los RNMBP junto con un uso adecuado de los antibióticos debería permitir disminuir su incidencia y las secuelas que pueden ocasionar en estos pacientes.



## **Summary**

### Introduction

Over the last decades there has been an increase in the survival of the preterm infants thanks to the improvements in the treatments that these patients receive, among pulmonary surfactant treatment, improvements in mechanical ventilation, use of parenteral nutrition and early initiation of enteral nutrition.

Part of this treatment includes the prevention and detection and management of infections in very low birth weight (VLBW), among whom late-onset sepsis (LOS) has a higher incidence, the greater the lower the weight or the gestational age of the newborn.

### Materials and Methods. Advantages and biases

The perinatal characteristics, risk factors and morbimortality associated with prematurity in relation to the appearance of a first episode of LOS in 222 patients admitted to the Hospital Clínico San Carlos (HCSC) in the years 2007, 2008, 2011 and 2012 were analysed with the SPSS 15.0 program.

We performed a univariate analysis of each of the variables studied in relation to the main variable of the study (first episode of LOS with microbiological confirmation) and subsequently adjusted for gestational age and compared with the data of the SEN1500 group of the Spanish Neonatology and the available scientific literature.

To avoid poor classification bias, the data were collected according to the consensus and standardized variables of the protocol approved by the group SEN1500 and, in those cases in which it had not been described, other scientific societies definitions were used.

### Objetives and results

The main maternal antecedents of the patients were evaluated. In the univariate analysis only a statistically significant association was found between vaginal delivery and LOS, association that disappeared when gestational age adjusted the data. Do not Association with the rest of the variables of maternal history (ethnicity, antenatal antibiotic therapy, use of antenatal corticosteroids, multiple pregnancy or fecundation in vitro).

There was also no association between the patient's sex, low weight for gestational age and sepsis of early onset. Nevertheless, it existed a statistically significant association between age and LOS (80% in children under 25 weeks, 14% in older than 33 weeks,  $p < 0.001$ ) and between

birth weight and late onset sepsis (70% for under 750 g, 14% for greater than 1250 g,  $p < 0.001$ ). Usual treatment variables were evaluated in the VLBW, with a statistically significant increase in the incidence of LOS related with prolongation of mechanical ventilation (67% in patients who remain intubated more than 14 days, 13% in those who do not receive invasive mechanical ventilation) or parenteral nutrition (53% in patients with more than 14 days of parenteral nutrition, compared to 8% in receive less than 7 days). We also found a significant association between the delay in enteral nutrition initiation or the time at which complete enteral nutrition is achieved with an increased incidence of LOS.

An association was found between LOS and a higher incidence of retinopathy of prematurity (ROP) and bronchopulmonary dysplasia (BPD), but was not found with necrotizing enterocolitis.

A 30.9% of VLBW admitted to HCSC will present at least one episode of LOS. Most of these events will be produced in the first 15 days of life and will be related to *coagulase-negative staphylococci (SCoN)*, which are responsible for 58% of the first episodes of late-onset sepsis (and of 51% of all episodes of proven LOS). Between the Gramnegative germs, *E. coli* and *E. cloacae* are the most frequent. Although the rate of sepsis is higher than published, the number of patients receiving antibiotic treatment has not proven superior than other series, which may be related to a overdiagnosis of these infections in our hospital.

In the years analysed by this study there was a decrease in the duration of catheterization, parenteral nutrition, reduced use of mechanical ventilation and increased use of breastfeeding as a starting food in enteral nutrition. However, these improvements in clinical practice were not accompanied by a decrease in incidence of LOS. There was even a non-significant increase in incidence of late onset sepsis in patients younger than 29 weeks of gestational age.

#### Discussion. Future perspectives.

The data reflected in this study is similar to those found in the literature. Increasing of incidence of LOS in patients of lower gestational age or lower weight at birth, variables that frequently are linked, is related to the own prematurity of patients, with the use of techniques that favor the appearance of these Infections and the usually contaminated environment by highly aggressive bacteria. In the data, although an improvement in the outcomes was not obtained, a tendency towards a decrease in the duration of catheterization and at rates intubation, techniques both clearly related to the development of LOS. The best use of

antibiotics, an aspect that has already been initiated in the Neonatology of HCSC and, above all, its early withdrawal in those cases that do not require it more than its implementation and the adjustment of the time necessary for the treatment will allow to improve the prognosis of these patients.

#### Conclusions.

The HCSC Neonatal Service presents a rate of neonatal sepsis higher than the rates published.

The improvement produced in the management of the techniques used in the treatment of

With an adequate use of antibiotics should allow Incidence and sequelae that can cause in these patients.

## **I. INTRODUCCIÓN**

# 1 ANTECEDENTES Y SITUACIÓN ACTUAL DEL TEMA

Se conoce por período neonatal por consenso internacional aquel que comprende desde el momento del nacimiento hasta el vigesimooctavo día después del mismo.

En el mundo desarrollado la mortalidad de los recién nacidos a término (se define como gestación a término aquella que tiene una duración entre 37 y 42 semanas EPC) es inferior a 3-4 casos por cada mil nacidos vivos y su morbilidad es escasa.

En el año 2010 nacieron en el mundo alrededor de 15 millones de recién nacidos pretérmino es decir, aquellos cuya gestación tiene una duración inferior a 37 semanas EPC, lo que representa el 11 % de todos los recién nacidos vivos. Existen importantes diferencias en ese porcentaje, principalmente relacionadas con el nivel de desarrollo económico y social de los países: representan alrededor de un 5 % en algunos países del mundo occidental, tasa que puede alcanzar el 18 % en algunos países de África (Blencowe et al. 2012).

**FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN DE RECIÉN NACIDOS PREMATUROS SEGÚN SU EDAD GESTACIONAL.**

	Gestational age	Proportion of all <37 weeks (%; 95% CI)
Extremely preterm	<28 weeks	5.2% (5.1–5.3)
Very preterm	28–<32 weeks	10.4% (10.3–10.5)
Moderate or late preterm	32–<37 weeks	84.3% (84.1–84.5)

**Table 1:** Distribution of preterm birth according to gestational age subgroup based on meta-analysis of 345 datapoints from 41 countries (n= 131 296 785 live births)

**Fuente:** Blencowe et al. 2012. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications.

Las tasas de morbilidad y mortalidad de los recién nacidos pretérmino son mucho más elevadas que en los nacidos a término y serán mayores cuanto menor sea la edad gestacional. Se calcula que representan un 35 % de la mortalidad neonatal (Blencowe et al. 2012) y en los países desarrollados suponen la primera causa de mortalidad infantil (Stoll et al. 2015).

Aunque la tasa de mortalidad infantil y la tasa de mortalidad neonatal globales no han descendido, ello se debe al aumento de supervivencia de los recién nacidos extremadamente

premalturos, lo que se refleja en que las tasas ajustadas por edad gestacional o peso al nacimiento sí que presenta un descenso continuo (Lau et al. 2013).

En los pacientes menores de 1500 g, la mortalidad varía entre el 5 y el 17 % (Shah et al. 2016) en los países desarrollados.

El parto pretérmino se asocia, además, con efectos a largo plazo en el neurodesarrollo como aumento del riesgo de parálisis cerebral, retraso en el aprendizaje y trastornos visuales (Stoll et al. 2004; Mwaniki et al 2012) displasia broncopulmonar y con un aumento los costes económicos y sociales (Johnson et al. 2013).

Entre los factores que explican este aumento de la morbilidad perinatal destacan las infecciones nosocomiales o infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, cuya manifestación más frecuente en el RNMBP es la sepsis nosocomial (MSSSI.2015).

Datos de la NICHD NRN señalan que aproximadamente 21 % de los RNMBP desarrollaron al menos un episodio de sepsis tardía con hemocultivo confirmado, con tasas inversamente proporcionales a la edad gestacional (20 % para recién nacidos de 28 semanas, 58 % para recién nacidos de 22 semanas) (Stoll et al. 2010), y al peso de nacimiento (superior al 40 % en RNEBP, 10 % en RNMBP) (Vergnano et al. 2011).

## 2 DEFINICIONES

Se entiende por sepsis neonatal la situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido. Estos microorganismos patógenos inicialmente contaminan la piel y/o mucosas del RN y llegan al torrente circulatorio tras atravesar la barrera cutáneo-mucosa.

Según el modo en que estos gérmenes colonizan al neonato (López Sastre et al. 2005), se pueden diferenciar en:

- **Sepsis de transmisión vertical** que son causadas por gérmenes localizados en el canal genital materno y que contaminan al feto por vía ascendente (progresando por el canal del parto hasta alcanzar el líquido amniótico), o por contacto directo del feto con secreciones contaminadas al pasar por el canal del parto.
- **Sepsis de origen comunitario**, poco frecuentes en el periodo neonatal y que son causadas por gérmenes que contaminan al neonato en su domicilio
- **Sepsis de transmisión nosocomial**, que son aquellas producidas por microorganismos

localizados en los servicios de neonatología (preferentemente en UCIN) y que colonizan al niño mediante el contacto del personal sanitario (manos contaminadas) o el material de diagnóstico y tratamiento contaminado (termómetros, fonendoscopios, sondas, catéteres, electrodos, etc.). Existen discrepancias sobre sus límites temporales, pero mayoritariamente se acepta que son aquellas que se producen a partir del tercer día de ingreso, que es el tiempo que tarda el recién nacido en ser colonizado por los gérmenes de la UCIN en la que se encuentra.

Una segunda clasificación, basada en el momento de aparición de los síntomas sería (**Weismann & Pammi. 2016**):

- **Sepsis de origen precoz**, aquella en la que los síntomas aparecen en las primeras 48-72 horas de vida y que muchas veces se hace equivaler a sepsis de transmisión vertical, que generalmente causan síntomas en esa franja temporal.
- **Sepsis de origen tardío**, en las que los síntomas aparecen a partir del tercer día de vida. En este grupo alguna de las sepsis podrían ser de transmisión vertical o de transmisión comunitaria, pero la mayoría se va a referir a sepsis de transmisión nosocomial (**López Sastre et al. 2002**).

En el caso de los grandes prematuros, que ingresan de forma estandarizada en las UCIN y que van a presentar estancias, generalmente, muy prolongadas, **la casi totalidad de las sepsis que presenten clínica a partir del tercer día de vida van a ser de origen nosocomial**.

### 2.1 TIPOS DE INFECCIÓN DE ORIGEN NOSOCOMIAL

Desde 1988 (**Garner et al. 2008**) los CDC han publicado varios artículos en los que ha definido infección nosocomial y los criterios para definir los subtipos específicos de infección nosocomial. En la última revisión realizada (**Horan & Andrus. 2008**) se define infección asociada a asistencia sanitaria (IRAS), que sustituye a la anterior de infección nosocomial, como aquella condición sistémica o localizada que resulta de una reacción adversa secundaria a la presencia de un agente infeccioso o su toxina.

Para su diagnóstico, no puede existir evidencia de que la infección estuviese presente o incubándose en el momento del ingreso.

Las IRAS pueden ser debidas a agentes infecciosos endógenos o exógenos. Las fuentes endógenas incluyen la piel, nariz, boca, tracto gastrointestinal o vagina, lugares habitualmente colonizados por microorganismos. Las fuentes exógenas son aquellas externas a los pacientes,

como el personal de atención sanitaria, visitantes, material hospitalario, dispositivos médicos o el ambiente sanitario.

Se incluyen como IRAS las infecciones que ocurren en los recién nacidos como consecuencia del paso a través del canal del parto, pero no aquellas que han sido adquiridas a través de la placenta y que se manifiestan en las primeras 48 horas de vida (virus herpes simple, toxoplasmosis, sífilis, rubéola o citomegalovirus). La definición de sepsis asociada a asistencia sanitaria en pacientes menores de un año se ve en la Tabla 1. No incluye una definición específica para neonatos (Horus & Andrus. 2008).

**TABLA 1. DEFINICIONES DE LOS CDC DE TIPOS ESPECÍFICOS DE IRAS (MENORES DE 1 AÑO)**

<p><b>Sepsis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Sepsis con confirmación microbiológica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El paciente presenta crecimiento en uno o más hemocultivos de un patógeno reconocido, no relacionado con infección en otro lugar.</li> <li>- Y al menos debe existir uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre (&gt;38.8 °C, rectal), hipotermia (&lt; 37 °C, rectal), apnea o bradicardia.</li> <li>- Y signos y síntomas y pruebas de laboratorio positivas que no estén relacionadas con infección en otro lugar.</li> <li>- Y en el caso de que el hemocultivo fuese positivo para un contaminante cutáneo habitual (<i>difteroides</i>, <i>bacillus</i>, <i>ScoN</i>, <i>micrococcus</i>), serían precisos al menos 2 hemocultivos positivos obtenidos en distintos momentos.</li> </ul> </li> <li>– <b>Sepsis clínica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Al menos uno de los siguientes criterios: al menos debe existir uno de los siguientes signos o síntomas, que no tengan otra causa reconocible: fiebre (&gt;38.8 °C, rectal), hipotermia (&lt; 37 °C, rectal), apnea o bradicardia</li> <li>- Y no se haya recogido hemocultivo o el resultado de este sea negativo</li> <li>- Y no haya una infección en otro lugar</li> <li>- Y los responsables del paciente inicien tratamiento de sepsis.</li> </ul> </li> </ul>
--

**Fuente:** Horan & Andrus. 2008. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting.

En 2004 (Gastmeier et al. 2004) se desarrolló en Europa un sistema de seguimiento de infecciones nosocomiales, conocido como NEO-KISS, en el que se hicieron distintas modificaciones sobre la clasificación entonces vigente (Garner et al. 1988) ya que consideraban que las definiciones de los CDC no se ajustaban a las necesidades de una UCIN. Se incorporaron tantos criterios objetivos como fue posible (frecuencia cardiaca, apnea y datos de laboratorio). Consideraron infección nosocomial aquella en la que los síntomas y hallazgos de infección aparecían al menos 72 horas después del nacimiento.



TABLA 2. DEFINICIONES NEO-KISS DE SEPSIS

<b>Sepsis</b> Inicio después de las 72 horas de vida y al menos DOS de los siguientes signos y síntomas: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fiebre (<math>&gt; 38^{\circ}\text{C}</math>) o inestabilidad térmica (o mala regulación de la temperatura de la incubadora o hipotermia (<math>&lt; 36,5^{\circ}\text{C}</math>))</li> <li>– Taquicardia (<math>&gt; 200\text{ lpm}</math>) o aparición o aumento del número de episodios de bradicardia (<math>&lt; 80\text{ lpm}</math>)</li> <li>– Tiempo de reperfusión (<math>&gt; 2\text{ s}</math>)</li> <li>– Acidosis metabólica inexplicable (<math>\text{BE} &lt; -10\text{ mmol/l}</math>)</li> <li>– Aparición de hiperglucemia (<math>&gt; 140\text{ mg/dl}</math>)</li> <li>– Otros signos de sepsis (color cutáneo, signos bioquímicos, aumento de necesidades de oxígeno o intubación, estado general inestable, apatía).</li> </ul>	
<b>Sepsis clínica</b> Si cumplían los siguientes criterios (TODOS): <ul style="list-style-type: none"> <li>– No se haya recogido hemocultivo o el resultado de este sea negativo</li> <li>– No haya una infección en otro lugar</li> <li>– Se instauro tratamiento antibiótico al menos durante 5 días.</li> </ul>	<b>Sepsis confirmada</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– El paciente presenta crecimiento en uno o más hemocultivos o cultivo de LCR de un patógeno reconocido, excepto <i>SCoN</i>, no relacionado con infección en otro lugar.</li> </ul> <b>O</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>SCoN</i> aislado al menos en un hemocultivo o cultivo de catéter intravascular y uno de los siguientes hallazgos             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\text{PCR} &gt; 2\text{ mg/dl}</math></li> <li>○ Ratio neutrófilos inmaduros/inmaduros totales <math>&gt; 0,2</math></li> <li>○ Trombocitopenia (recuento <math>&lt; 100000\text{ plaquetas}/\mu\text{l}</math>)</li> </ul> </li> </ul> Leucopenia (recuento $< 5000\text{ leucocitos}/\mu\text{l}$ )

*Fuente: Gastmeier et al. 2004. Development of a surveillance system for nosocomial infections: the component for neonatal intensive care units in Germany*

## 2.2 PATOLOGÍAS ASOCIADAS A LA PREMATURIDAD

Para la recogida de los casos de las patologías más frecuentemente asociadas a la prematuridad se utilizaron los datos de la base SEN1500. Las definiciones que esta base de datos utiliza son la siguientes:

### 2.2.1 Ductus Arterioso Persistente (DAP):

Soplo cardíaco compatible con dicha entidad y/o cortocircuito izquierda-derecha en ecocardiografía Doppler, además de dos o más de los siguientes signos clínicos:

- Pulsos periféricos saltones,
- Precordio hiperactivo,
- Evidencia radiográfica de cardiomegalia o edema pulmonar,
- Imposibilidad de disminuir parámetros respiratorios (presión, frecuencia respiratoria, fracción inspiratoria de oxígeno) a las 48 horas del nacimiento.

### **2.2.2 Hemorragia peri-intraventricular (HIV):**

Para su clasificación utiliza la clasificación clásica de Papile (**Papile et al. 1978**) en la que la presencia de sangrado se clasifica en 4 grados según los hallazgos encontrados en la ecografía transfontanelar realizada antes del día 28 de vida.

Grado 1. Hemorragia de la matriz germinal (subependimaria).

Grado 2. Sangre intraventricular, sin dilatación ventricular.

Grado 3. Sangre intraventricular con dilatación ventricular.

Grado 4. Infarto hemorrágico periventricular.

### **2.2.3 Leucomalacia periventricular (LMPV):**

Se define como la afectación de la sustancia blanca periventricular. Se clasifica en:

- **Quística:** Identificación de múltiples pequeños quistes periventriculares. En este grupo no se incluiría la aparición de un gran quiste porencefálico secundario a un infarto hemorrágico (grado 4 de hemorragia intraventricular) ni la ecogenicidad periventricular sin quistes.
- **Ecogénica:** presencia de lesión hiperecogénica adyacente a los ángulos externos de los ventrículos laterales y que persiste más de 15 días.

### **2.2.4 Retinopatía de la prematuridad (ROP):**

Para su estadiaje utiliza la clasificación internacional de ROP (**International Committee for Classification of ROP. 2005**) que identifica los siguientes tipos:

- Grado 0. No evidencia de ROP.
- Grado 1. Presencia de línea de demarcación ( $\pm$  vascularización anormal).
- Grado 2. Presencia de cresta intraretiniana.
- Grado 3. Presencia de cresta con proliferación fibrovascular extraretiniana.
- Grado 4. Desprendimiento de retina parcial. Se subdivide en 4A si la mácula está aplicada y 4B si la mácula está desprendida.
- Grado 5. Desprendimiento de retina total.

### **2.2.5 Displasia broncopulmonar (DBP):**

Definida según los criterios de Jobe y Bancalari (**Jobe and Bancalari. 2001**) para lo que se tiene en cuenta la cantidad de días de oxígeno que el paciente recibió y la necesidad de oxígeno

suplementario y/o ayuda respiratoria a las 36 semanas de edad postconcepcional (o a partir de los 28 días de vida en pacientes nacidos después de la 32ª semana de edad gestacional).

### **3 DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNE**

Los RNMBP ingresados en una UCIN tienen mayor riesgo de padecer una infección relacionada con la asistencia sanitaria por varios motivos: algunos serán dependientes del propio paciente pero otros dependerán del entorno en el que se encuentran (**Polin et al. 2012**).

Entre los dependientes del huésped, hay que tener en cuenta las peculiaridades inmunológicas del recién nacido y más especialmente del prematuro. El sistema inmune se va forjando durante los primeros años de vida, lo que implica una inmadurez de dicho sistema. En el caso de los grandes prematuros a esa ausencia de desarrollo hay que unir el escaso paso transplacentario de anticuerpos maternos (**Camacho-Gonzalez et al. 2013**)

#### **3.1 SISTEMA INMUNE INNATO**

El sistema inmune innato produce una respuesta inmunológica inmediata y es capaz de hacerlo sin una exposición previa a un patógeno específico. El reconocimiento de los patógenos ocurre por la identificación de regiones biológicas conocidas como PAMPs. Los receptores de reconocimiento como los receptores TOLL-like, NOD-like o RIG-like identifican y responden a PAMPs con la producción de citoquinas y respuestas proinflamatorias que activan el sistema inmune adquirido o adaptativo (**Kumar et al. 2013**).

En estudios que comparan las funciones inmunes innatas en neonatos y adultos, se ha observado que las células neonatales tienen una menor capacidad de producir citoquinas inflamatorias, especialmente TNF e IL-6. Además producen IL-10 que es capaz de inhibir la síntesis de citoquinas proinflamatorias (**Camacho-Gonzalez et al. 2013**)

Las funciones de neutrófilos y células dendríticas también están reducidas: los neutrófilos muestran una menor expresión de moléculas de adhesión y una respuesta disminuida a factores quimiotácticos, mientras que las células dendríticas producen menos IL-12 e IFN- $\gamma$  (**Camacho-Gonzalez et al. 2013**)

#### **3.2 SISTEMA INMUNE ADAPTATIVO O ADQUIRIDO**

La función del sistema inmune adquirido es la de eliminar patógenos específicos. En los neonatos esta rama del sistema inmune evoluciona lentamente hacia la respuesta adulta, lo que evita o disminuye en gran medida la respuesta inflamatoria que podría ocurrir en la transición del recién nacido desde un ambiente estéril a otro colonizado (**Camacho-Gonzalez et al. 2013**)

La capacidad del neonato para responder a las infecciones se halla disminuida por una menor función citotóxica, ausencia de conmutación de clase de inmunoglobulinas y una función de memoria poco desarrollada en cantidad y calidad, por la escasa exposición a patógenos en el momento del nacimiento. Un ejemplo de ello, debido a la reducción de la inmunidad celular, es el aumento del riesgo de infecciones causadas por patógenos intracelulares como listeria, salmonella, virus herpes simple, citomegalovirus y enterovirus (**Camacho-Gonzalez et al. 2013**)

El paso transplacentario de IgG es inversamente proporcional a la edad gestacional y limita la capacidad del neonato de responder a algunos patógenos. El paso de IgG es mínimo en el primer trimestre y aumenta durante el segundo trimestre, lo que explica la protección contra la mayoría de las infecciones prevenibles por vacunas en el recién nacido a término y su ausencia en los pretérmino (**van den Berg. 2011**).

Finalmente la transferencia de IgA, IgG, citoquinas y péptidos antibacterianos presentes en la leche humana puede estar comprometida, especialmente en RNPT. La falta de IgA secretora disminuye, además, la capacidad del neonato de responder a los patógenos ambientales (**Camacho-Gonzalez et al. 2013**).

### **3.3 COMPLEMENTO**

Los niveles de complemento aumentan paralelamente a la edad gestacional, pero solo representan un 50 % de los valores del adulto en RNAT. Esa reducción implica una menor opsonización y una peor función bactericida en el neonato. A ello se une que el neonato es deficiente en C9, lo que incrementa el riesgo de padecer infecciones bacterianas invasivas graves (**Camacho-Gonzalez et al. 2013**).

## 4 EPIDEMIOLOGÍA

Las sepsis de origen tardío en RNMBP son debidas, mayoritariamente, a la flora presente en el ambiente de las UCIN. Por tanto, en RNMBP, tienen prácticamente el mismo significado y se utilizarán de forma indistinta en este trabajo. Distintos factores relacionados con el huésped y con el ambiente contribuyen al alto riesgo infeccioso de estos pacientes, como bajo peso al nacimiento, medidas de soporte médico, larga duración de la estancia hospitalaria.

### 4.1 FACTORES DE RIESGO PARA LA SEPSIS NEONATAL DE INICIO TARDÍO.

#### 4.1.1 Factores dependientes del huésped

##### 4.1.1.1 Historia materna

Después de ajustar por edad gestacional y centro clínico no se encuentran asociaciones estadísticamente significativas entre infecciones y edad materna, estado marital, etnia, atención prenatal, gestación múltiple, hipertensión o preeclampsia, duración de la rotura de membranas o tipo de parto (Stoll et al. 2002). El uso de corticoides prenatales se relaciona con un aumento significativo, aunque pequeño de sepsis neonatal de inicio precoz y con una tendencia no significativa estadísticamente a un aumento del número de episodios infecciosos durante el ingreso en UCIN (Roberts & Dalziel 2006, Hornik et al. 2012). Hay datos discrepantes sobre el uso de antibióticos intraparto y su asociación con sepsis de inicio tardío (Stoll et al. 2002, Hornik et al. 2012).

##### 4.1.1.2 Peso al nacimiento

La incidencia de sepsis de inicio tardío desciende según aumenta el peso de los recién nacidos: un 43 % de RNMBP de peso inferior a 750 g presenta al menos un episodio de sepsis con hemocultivo positivo, cifra que desciende a 28 % para aquellos con peso entre 750 y 1000 g, 15 % para los de peso entre 1000 y 1250 g y del 7 % para aquellos con peso superior a 1250 g (Stoll et al. 2002). Estos datos se mantienen, con pequeñas diferencias en los porcentajes, en todas las series (Hornik et al. 2012, Boghossian et al. 2013, Lee et al. 2015).

##### 4.1.1.3 Edad gestacional

Al igual que con el peso al nacimiento, la incidencia de sepsis disminuye según aumenta la edad gestacional del neonato: un 46 % de los RNPT de menos de 25 semanas de EG presentaron al

menos un episodio de LOS. La tasa desciende progresivamente y solo un 2 % de los RNPT mayores de 32 semanas presentan un episodio de sepsis tardío (Stoll et al. 2002).

#### **4.1.2 Factores dependientes del entorno**

El aumento de susceptibilidad del recién nacido, especialmente el RNPT no es solo atribuible a las deficiencias inmunológicas que presenta. Se trata de un fenómeno multifactorial en el que influyen otros factores como la colonización bacteriana de piel y mucosas, procedimientos invasivos, etc.

##### **4.1.2.1 Colonización cutánea y mucosa**

La colonización de las mucosas y de la piel ocurren inmediatamente después del nacimiento. Los neonatos nacidos por parto vaginal son colonizados por las bacterias presentes en el canal del parto. En la mayoría de los casos, estos organismos no causan enfermedad invasiva; sin embargo en neonatos gravemente enfermos, esta colonización puede potencialmente causar infección sistémica cuando las superficies mucosas o cutáneas están dañadas. El estrato córneo de la piel está pobremente desarrollado antes de las 26 semanas de EG, y todos los neonatos enfermos tienen un riesgo aumentado de desarrollar lesión cutánea y mucosa lo que permitiría a las bacterias penetrar en tejidos profundos o en el espacio vascular. Además las superficies mucosas y la piel de los pacientes de las UCIN tienen mayor probabilidad de haber sido colonizados con bacilos entéricos gramnegativos, *staphylococcus*, *enterococcus* o distintas especies de *Candida* (Polin et al. 2012). Los gérmenes adquiridos en UCIN probablemente son más agresivos y resistentes por la frecuente exposición a antibióticos de los pacientes ingresados (Polin et al. 2012).

El uso de emolientes para disminuir las pérdidas insensibles, ha demostrado disminuir la tasa de infecciones nosocomiales en RNPT en países subdesarrollados, pero se ha relacionado con un aumento significativo de la incidencia de infecciones por *SCoN* en países desarrollados, lo que puede ser debido a una mayor instrumentalización en estos países, en los que los puntos de inserción de los catéteres intravenosos pueden servir como punto de acceso a las bacterias (Soll & Edwards. 2000).

#### 4.1.2.2 Centro médico

Existen importantes diferencias entre centros en la tasa de sepsis de inicio tardío (**Stoll et al. 2002**). Parte de esta diferencia puede estar debida a una mayor complejidad de los pacientes (pacientes de menor edad gestacional, pacientes quirúrgicos, etc.).

Distintos estudios han puesto de manifiesto la relación entre la escasez de personal, principalmente de enfermería, y la presencia de complicaciones infecciosas entre los pacientes ingresados en UCIN (**Rogowski et al. 2013**).

#### 4.1.2.3 Catéteres intravasculares

Los microorganismos que producen las infecciones relacionadas con los CIV pueden acceder a los mismos por una vía extraluminal o a través de su superficie intraluminal. La adherencia de estos microorganismos y su incorporación formando biocapas ocasiona la colonización de los catéteres, con la posibilidad de desarrollar una diseminación hematógena (**Becker et al. 2014**).

Existen 3 puntos importantes por donde acceden los microorganismos a los CIV: la contaminación del producto de la infusión, la contaminación de la conexión y del espacio intraluminal y, por último, la contaminación de la piel adyacente al lugar de su inserción y la superficie extraluminal (**Pascual. 2002**).

La contaminación de los fluidos administrados por vía parenteral es excepcional en la actualidad, debido a los rigurosos controles de esterilidad y de caducidad a los que están sometidos dichos productos. En estos casos pueden producirse bacteriemias ocasionadas generalmente por bacterias gramnegativas (enterobacterias o bacilos gramnegativos no fermentadores) de especial gravedad y de tipo epidémico. Las soluciones que contienen lípidos son las que presentan un riesgo superior, sobre todo si se preparan en los propios centros sanitarios y no se cumplen las debidas normas de esterilidad durante su proceso de elaboración. Estas soluciones pueden contaminarse por diferentes especies bacterianas o fúngicas (como *Candida parapsilosis* o *Malassezia Furfur*) (**Ferrer & Almirante. 2014**).

La contaminación del punto de conexión de los catéteres vasculares es la segunda causa más frecuente de llegada de los microorganismos a ellos (tras la relacionada con el lugar de su inserción) y la más común implicada en los CIV de una duración superior a las 2 semanas. En esta vía de colonización, los microorganismos progresan a través de la superficie intraluminal de los catéteres, formando la biocapa de colonización en todo el trayecto de la luz hasta llegar al extremo intravascular (**Liñares et al. 1985**). Se ha demostrado que la frecuencia de manipulación de los catéteres está directamente relacionada con la frecuencia de infecciones



asociadas a catéteres (**Mahieu et al. 2001**).

El acceso de microorganismos desde la piel adyacente al lugar de la inserción de los catéteres es el mecanismo patogénico más importante para su colonización y posterior infección relacionada. Esta vía de llegada es posiblemente la única en los catéteres colocados por un período de tiempo inferior a los 8 días (en ausencia de la contaminación del producto de la infusión). A través del punto de inserción cutánea los microorganismos progresan por la superficie extraluminal de los catéteres y forman la biocapa a dicho nivel, hasta llegar al extremo intravascular de los mismos. Los catéteres son más móviles durante la primera semana después de su inserción y pueden desplazarse hacia dentro y hacia fuera de su lugar de inserción, permitiendo que los microorganismos penetren en el trayecto del catéter (**Pascual. 2002**).

La sepsis asociada a catéter es la causa más frecuente de infección nosocomial en el RNMBP. La incidencia varían entre el 19,7 % (**Payne et al. 2004**), 28,2 % (**Grupo Castrillo. 2013**) y hasta el 32 % (**Stoll et al. 2015**) con una mayor tasa cuanto menor sea la edad gestacional del paciente.

Durante los primeros 30 días después del nacimiento, las bacterias más frecuentemente asociadas a sepsis asociada a catéter son *SCoN*, *S. Aureus*, *enterococcus* y bacterias gramnegativas. Después de los 30 días de vida, *SCoN* permanecen como las bacterias más frecuentes y los hongos, especialmente *Candida sp* y *Malassezia Furfur*, son más frecuentes (**Sohn et al. 2001**).

#### **4.1.2.4 Nutrición parenteral**

La NPT ha sido asociada a un aumento de riesgo de sepsis neonatal, independientemente de su asociación al uso de CIV (**Mahieu et al. 2001**) y en neonatos con CIV se ha visto que el riesgo de sepsis era 4,7 veces superior en aquellos que recibían NPT que en los que no lo recibían (**Perlman et al. 2007**). La fisiopatología de esta asociación no ha sido completamente descrito, pero estudio realizados in vitro han sugerido que NPT afecta a la fagocitosis de los neutrófilos e incrementa la permeabilidad epitelial (**Kansagra et al. 2003**).

Existen datos, además, que señalan a los lípidos intravenosos como un determinante mayor en la bacteriemia por *SCoN*, incluso después de haber ajustado la gravedad de la enfermedad (**Avila-Figueroa et al. 1998**).

#### **4.1.2.5 Ventilación mecánica**

La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAMV) ocurre al penetrar patógenos bacterianos, fúngicos o víricos en zonas estériles como el tracto respiratorio inferior o en el

parénquima pulmonar. Bajo circunstancias normales, las barreras anatómicas, el reflejo tusígeno, las secreciones traqueobronquiales, el movimiento ciliar, la inmunidad humoral y/o celular y el sistema fagocitario del alveolo protegen al parénquima pulmonar de la infección. Si estas defensas están dañadas, ausentes o son sobrepasadas por un gran inoculo de organismos o por organismos con una virulencia inusual, puede ocurrir infección pulmonar. **(Garland. 2010)**. Los microorganismos responsables de NAVM pueden provenir de fuentes endógenas o exógenas. La fuente endógena, es decir la colonización orofaríngea o traqueobronquial con bacterias patogénicas se inicia con la adhesión de los microorganismos al epitelio celular del tracto respiratorio. Los organismos que causan NAVM a menudo se encuentran en la faringe posterior. Los neonatos tienen probablemente mayor riesgo que los adultos de aspirar secreciones orales contaminadas por el uso de tubos endotraqueales sin balón. Los organismos grampositivos de la boca colonizan la tráquea y los tubos endotraqueales en las primeras 48 horas de ventilación mecánica, mientras que los bacilos gramnegativos lo empiezan a hacer después de las 48 horas. La NAVM que aparece inmediatamente después de la intubación suele ser más benigna comparada con episodios posteriores, cuando los gramnegativos ya han colonizado el tubo endotraqueal **(Garland. 2010)**.

La colonización traqueal fue más infrecuente, después de 5 días de ventilación mecánica, entre aquellos neonatos colocados en decúbito lateral comparados con los posicionados en decúbito supino, posiblemente porque al colocar el tubo y el circuito de ventilación en posición horizontal es más improbable que las secreciones pasen desde la orofaringe hacia el tracto respiratorio inferior **(Aly et al. 2008)**.

El estómago se ha postulado como un reservorio adicional para los organismos responsables de NAVM. La contribución de estos organismos en la patogénesis de NAVM está influenciada por fármacos (antibióticos, antiácidos), posición de la cabeza, alimentación enteral y la situación clínica del paciente. Su contribución a la NAVM, en cualquier caso, parece inferior a la colonización orofaríngea **(Garland. 2010)**.

Excepcionalmente, los organismos patógenos entran en las vías respiratorias inferiores a través de la sangre o por translocación bacteriana en el tracto gastrointestinal.

Las técnicas de aspiración pueden influir en la colonización traqueal. El uso de sistemas de aspiración cerrados permiten realizar succión endotraqueal sin desconectar a los pacientes del ventilador, lo que reduce los episodios de hipoxia y bradicardias. Estos sistemas pueden proveer una oportunidad de contaminación bacteriana cuando las secreciones presentes en la luz del sistema son reintroducidas en el tracto respiratorio inferior al repetir las aspiraciones;

por otra parte, podrían reducir la contaminación ambiental del tubo endotraqueal y las tasas de NAVM fueron igual o ligeramente inferiores a los sistemas abiertos **(Cordero et al. 2000)**.

Las neumonías nosocomiales representan la segunda causa más frecuente de infección nosocomial en las UCIN **(Edwards JR et al. 2009)** aunque las tasas varían ampliamente entre las distintas unidades, principalmente por la dificultad en la definición de cada caso.

### ***4.1.2.6 Alimentación***

El inicio de la alimentación enteral a menudo es retrasado en los RNMBP, por las dudas sobre la tolerancia y la posible asociación con el desarrollo de NEC. Sin embargo, el retraso en su introducción puede perjudicar la maduración funcional del tracto gastrointestinal y prolongar la necesidad de nutrición parenteral, que a su vez está relacionada con un aumento de riesgo de infección debido a la necesidad de mantener catéteres intravasculares y a una alteración de la inmunidad celular secundaria a la nutrición parenteral **(Morgan et al. 2013)**. La nutrición enteral trófica definida como la ingesta de una pequeña cantidad de leche materna o fórmula ha demostrado, si se inicia en los primeros días de vida, beneficios en la prevención de infección nosocomial sin aumentar el riesgo de complicaciones intestinales **(Flidel-Rimon et al. 2004)**. Este efecto parece debido a distintos factores de crecimiento presentes en la leche materna, como insulina, factor de crecimiento epidérmico y otros péptidos y a una maduración más rápida de la motilidad intestinal **(Mishra et al. 2008)**. La velocidad de incremento de la nutrición enteral tampoco se ha relacionado con complicaciones infecciosas ni intestinales **(Belling-Dierks et al. 2016)**.

La leche humana, además de sus propiedades nutritivas, contiene una gran cantidad de sustancias inmunoprotectoras, células inmunes, lactoferrina, prebióticos que pueden estimular el crecimiento de una adecuada flora intestinal, y probióticos que han demostrado disminuir la incidencia de infecciones respiratorias y gastrointestinales en la infancia **(Goldman. 2007)**. Por último, la lactancia materna se ha asociado a un menor riesgo de sepsis y enterocolitis necrotizante en los RNPT **(Polin et al. 2012)**.

### ***4.1.2.7 Uso de antiácidos***

El reflujo de contenido gástrico es un evento frecuente en los RNPT por su alta ingesta relativa de leche, posición horizontal y la inmadurez funcional de su esfínter esofágico inferior, pero no siempre ese reflujo es patológico. Se calcula que la incidencia en RNPT menores de 34 semanas es del 22 %, pero en algunas instituciones puede alcanzar prácticamente el 100 %, lo que

probablemente señale diferencias en los criterios diagnósticos utilizados más que variaciones reales en su incidencia.

Los síntomas que estos pacientes presentan son vómitos, regurgitaciones, irritabilidad, apnea y episodios de bradicardia o desaturación **(Birch & Newell. 2009)**.

Estos pacientes han sido tratados a menudo con fármacos antiácidos como ranitidina u omeprazol, a pesar de la escasa evidencia disponible de su eficacia y seguridad.

Entre los posibles efectos perjudiciales que tendrían está el hecho de que al inhibir la secreción ácida gástrica teóricamente podrían favorecer el sobrecrecimiento bacteriano en el tracto digestivo y, por ello, el desarrollo de infecciones; además se ha objetivado que pueden alterar distintas funciones leucocitarias.

Estos fármacos se han relacionado con un aumento de la incidencia de sepsis , NEC y mortalidad en RNPT **(Terrin et al. 2012)**, aunque en un reciente artículo no se encuentra esa asociación e incluso hallan una incidencia significativamente menor de LOS **(Singh et al. 2016)**.

### **4.1.2.8 Uso de antibióticos**

El uso y, sobre todo, el mal uso de los antibióticos están asociados con alteraciones de la microflora de los RNPT y con el desarrollo de resistencias antibióticas. Este es un problema importante dentro de una UCIN, donde se encuentra una población de niños vulnerables que tienen patologías médicas que pueden necesitar frecuentes y/o prolongados ciclos de antibióticos, hospitalizaciones prolongadas y la realización de múltiples procedimientos invasivos.

La resistencia a antimicrobianos puede ser intrínseca (sin exposición previa a dichos fármacos) o adquirida. Un ejemplo de la primera sería la resistencia de los gérmenes gramnegativos a la vancomicina. La segunda es dirigida por la exposición a antimicrobianos y es vista en los casos de *S. Aureus metilín-resistente* o en los organismos productores de  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro. Estos patrones de resistencia representan adaptaciones de las bacterias a la exposición a antibióticos.

El uso prolongado de antibióticos empíricos durante la primera semana de vida en pacientes con cultivos estériles ha sido asociado con aumento de incidencia de sepsis de inicio tardío **(Kuppala et al. 2011)** NEC y muerte en RNPT **(Cotten et al 2009)**.

Su uso indiscriminado se relaciona con la aparición de organismos multirresistentes y otras complicaciones entre las que destacan candidiasis diseminada **(Cotten et al. 2006)** y NEC. Se han descrito brotes de *enterococcus* resistente a vancomicina, gramnegativos productores de BLEE

y *Acinetobacter* o *Serratia* multirresistente en población neonatal. En un estudio llevado a cabo en cuatro UCIN se encontró que aproximadamente el 28 % de los ciclos de antibióticos y el 24 % de los días de antibióticos eran inapropiados, siendo la principal causa de uso inapropiado la excesiva duración del tratamiento (Patel et al. 2009).

La bacteriemia por gramnegativos no es infrecuente en la UCIN y puede representar hasta un 20 % de todos los episodios de bacteriemia por gramnegativos. Estas bacteriemias están relacionados con enfermedad renal subyacente y con exposición previa a cefalosporinas de tercera generación y carbapenem (Tsai et al. 2014). El mecanismo más habitual de resistencia antimicrobiana en UCIN fue la producción de BLEE. Limitar el uso de cefalosporinas de tercera generación y sustituirlas por otros antibióticos como aminoglucósidos en los tratamientos empíricos se ha asociado con menor tasa de resistencias y menor aparición de gérmenes productores de BLEE (Polin et al. 2012).

## 4.2 MICROBIOLOGÍA DE LA SEPSIS NEONATAL DE INICIO TARDÍO

Existen datos de gérmenes responsables de sepsis neonatal desde 1928 (Bizzarro et al. 2005) que muestran los continuos cambios que se han producido en los patógenos. En las primeras series publicadas, *S. Pneumoniae* y *S. Pyogenes* son los responsables de alrededor del 50 % de sepsis neonatal. Durante los años 50, *S. Aureus* fue el patógeno nosocomial más frecuente en niños hospitalizados. En los años 60 del pasado siglo los bacilos gramnegativos (*P. Aeruginosa*, *E. Coli*, *Klebsiella* sp) fueron los patógenos más frecuentes. En los años 70, SCoN (principalmente *S. Epidermidis*) y *S. Aureus* (incluido SAMR) fueron los principales responsables de infecciones nosocomiales en UCIN (Polin. 2003).

Las tasas de sepsis de inicio tardío son muy superiores a las tasas de sepsis de inicio precoz (Stoll. 2010) y dentro de los sepsis de inicio tardío, los gérmenes grampositivos representan el 55-65 % de los casos mientras que los gramnegativos representan alrededor del 30 % de LOS, aunque se han llegado a señalar valores de hasta el 47 % (Vernano et al. 2011). El resto de los casos serían infecciones por hongos, *Mycoplasma* y *Ureaplasma* (

Tabla 3)

El primer episodio de sepsis tardío suele ser producido por un grampositivo (Stoll et al 2002).

**TABLA 3. DISTRIBUCIÓN DE GÉRMESES RESPONSABLES DE LOS EN RNMBP**

	Stoll.	L Sastre.	Hornik.	Lim.	Lee.	Stoll.	Boghossian.
--	--------	-----------	---------	------	------	--------	-------------

	1996 <sup>1</sup>	2002 <sup>1, 4</sup>	2012 <sup>1</sup>	2012 <sup>1</sup>	2015 <sup>1,3</sup>	2002 <sup>2</sup>	2013 <sup>2</sup>
Incidencia de LOS	25 %	15,6 %	12,2 %	14,2 %	19,4 %	21 %	25 %
Total casos LOS	2355	362	14628	148	442	1313	4993
<b>Grampositivos</b>	<b>73</b>	<b>55,5</b>	<b>61,4</b>	<b>62,8</b>	<b>72</b>	<b>70</b>	<b>77</b>
<i>SCoN</i>	55	43,4	28,3	54,7	38,3	48	52
<i>S. Aureus</i>	9	3	15,4	4,1	11,4	8	11
<i>Enterococcus</i>	5	7,6	6,8	3,4	6,2	3	4
Otros	4	1,6	3,1	0,7	16,1	11	9
<b>Gramnegativos</b>	<b>18</b>	<b>28,5</b>	<b>26,2</b>	<b>33,8</b>	<b>15,3</b>	<b>16</b>	<b>16</b>
<i>Enterobacter sp</i>	4	2,2	4,9	4	3,8	3	3
<i>Escherichia Coli</i>	4	5,7	6,2	8,1	2,2	5	5
<i>Klebsiella sp</i>	4	7,6	6,8	15	3,8	4	4
<i>Pseudomona sp</i>	2	5,7	2,1	0,7	0,9	3	2
Otros	4	7,3	2,6	5,4	4,6	1	2
<b>Hongos</b>	<b>9</b>	<b>15,9</b>	<b>10,5</b>	<b>3,4</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>8</b>
<i>Candida Albicans</i>	5	15,4		2		6	5
<i>Candida Parapsilosis</i>	2			1,4		4	2
Otros	2	0,5				2	1
<b>Otros</b>			<b>2</b>				
	<sup>1</sup> Datos referidos a todos los episodios de sepsis del estudio <sup>3</sup> Sepsis de inicio tardío: A partir del 7º día de vida. <sup>4</sup> Solo ofrece dato global de <i>Candida</i>					<sup>2</sup> Datos referidos al primer episodio de sepsis del estudio.	

#### 4.2.1 Bacterias grampositivas

##### 4.2.1.1 *Staphylococcus coagulasa-negativos*

Desde finales de los años 70 del siglo XX, *SCoN*, principalmente *S. Epidermidis*, ha sido reconocido como la principal causa de infección nosocomial en UCIN. Causan aproximadamente el 40 % de todas las infecciones y alrededor del 5 % de los pacientes ingresados en UCIN desarrollan bacteriemia por *SCoN*. Son responsables del 40-50 % de las sepsis. Su incidencia precisa es difícil de calcular dada la dificultad para diferenciar entre verdadera infección y “muestra contaminada” cuando un único hemocultivo es obtenido. *SCoN* también puede causar meningitis, infecciones de las derivaciones ventriculoperitoneales o endocarditis asociadas al uso de CIV (Becker et al. 2014)

La mayoría de las infecciones con endémicas, pero existe evidencia de brotes. Las cepas pueden persistir en UCIN durante años.

El aumento de infecciones debido a SCoN parece debido al aumento de la supervivencia y hospitalización prolongada de RNMBP y a la alta prevalencia de factores de riesgo específicos. Estos factores de riesgo para infecciones por SCoN incluyen el uso de CIV, nutrición parenteral, lípidos intravenosos, ventilación mecánica y al aumento de graves enfermedades.

La patogénesis de SCoN está relacionada con la colonización del paciente. Durante la primera semana de vida, los neonatos son rápidamente colonizados por los microorganismos presentes en el ambiente. En esta semana el riesgo de sepsis por SCoN aumenta sustancialmente con el uso de CIV, ventilación mecánica, nutrición parenteral y la exposición a procedimientos que puedan afectar la piel o las mucosas. Otros puntos de acceso posible que se han descrito son las fosas nasales **(Marchant et al. 2013)**.

La resistencia a antibióticos en cepas cutáneas de SCoN es baja en el momento del nacimiento, pero se incrementa rápidamente durante la primera semana de vida. Por lo tanto, la presión selectiva debido a la exposición perinatal a antibióticos es un factor mayor en el patrón de resistencias a antibióticos en los microorganismos aislados en UCIN **(Hira et al. 2013)**.

Entre los mecanismos de resistencia antibiótica se incluyen la modificación de estructuras diana (p. ej. alteración en las proteínas de unión a penicilinas) y la producción de enzimas inactivadoras de antibióticos ( $\beta$ -lactamasas). Los genes que codifican las proteínas responsables de estos mecanismos a menudo residen en elementos genéticos móviles capaces de transferir resistencia entre bacterias de la misma o diferentes especies: se ha propuesto que puede ser un reservorio significativo de genes para resistencia a meticilina que puede ser transferidos a otros patógenos neonatales como *S Aureus* **(Ziebuhr et al. 2006)**.

La virulencia de SCoN está relacionada con su capacidad para crear múltiples mecanismos de resistencia antibiótica y con la producción de biocapas **(Becker et al. 2014)**

La formación de biocapas sirve como modo primario de evasión inmune de SCoN. Estos agregados “multicapas” se adhieren intensamente a objetos inanimados como dispositivos médicos permanentes. Esta capacidad es un mecanismo clave en su patogénesis particularmente en la infección asociada a catéter. Las biocapas son barreras físicas no selectivas que impiden la difusión antibiótica y bloquean la respuesta inmune celular y humoral del huésped. Además protegen a los microorganismos del tratamiento antibiótico **(Marchant et al. 2013)**. La producción de biocapa es el principal factor de riesgo para bacteriemias persistentes por SCoN, que pueden asociarse a trombocitopenia grave **(Becker et al. 2014)**.

Afortunadamente, las infecciones por SCoN suelen ser más indolentes que las infecciones causadas por otros gérmenes, aunque ocasionalmente pueden cursar con alta virulencia sobre todo en RNEBP. Su mortalidad puede llegar a alcanzar el 10 %, con amplia variación entre instituciones. Además los pacientes con sepsis por *S. Epidermidis* tienen mayor riesgo de BDP, y secuelas en el crecimiento y en el neurodesarrollo (Stoll et al. 2004)

### 4.2.1.2 *S Aureus*

*S. Aureus* es responsable de un 4-8 % de LOS en RNMBP. Al contrario que SCoN, las infecciones por *S. Aureus*, sobre todo por SAMR se suelen producir en forma de brotes epidémicos.

Su patogénesis está relacionada con la colonización de piel, nasofaringe, tracto gastrointestinal y fosas nasales. Son factores de riesgo para SAMS la hospitalización prolongado y un bajo peso al nacimiento (Marchant et al. 2013).

Se relaciona con una alta tasa de morbilidad y mortalidad (hasta un 25 %). Esta morbimortalidad es similar entre SAMR y SAMS aunque los costes sanitarios asociados a SAMR generalmente son mayores. (Shane et al. 2012)

### 4.2.1.3 *Enterococcus*

Los *enterococcus* son una causa poco frecuente de infecciones en NICU. Representan alrededor del 6 -10 % de LOS Los factores de riesgo para la colonización del tracto gastrointestinal e infección posterior incluyen la estancia prolongada, el uso de CIV y el uso prolongado de antibióticos. (Sohn et al. 2001).

Se han descrito brotes de *E. Faecium* resistentes a vancomicina que han sido controlados con medidas de limpieza y limitación en el uso de vancomicina.

## 4.2.2 Bacterias gramnegativas

Los patógenos gramnegativos se relacionan con 1/3 de los casos de LOS, pero representan entre un 40 y un 70 % de la mortalidad debida a sepsis en neonatos (Gonzalez-Camacho et al. 2013). La transmisión ocurre desde las manos de los trabajadores sanitarios, colonización del tracto gastrointestinal, contaminación de nutrición parenteral o fórmulas y cateterización vesical (Gonzalez-Camacho et al. 2013).

Son factores de riesgo conocidos para LOS por gramnegativos la presencia de CIV mayor de 10 días, patología gastrointestinal, uso de antiácidos (antihistamínicos tipo II, inhibidores de bomba de protones) y uso prolongado de nutrición parenteral (Tsai et al. 2016).



Una de las principales amenazas de los gramnegativos es la cada vez más frecuente aparición de cepas multirresistentes que pueden tener implicaciones en morbilidad y mortalidad (Giufre et al. 2016). Los factores de riesgo relacionados con la aparición de bacterias resistentes son el bajo peso al nacimiento y la exposición a cefalosporinas de tercera generación. 2 mecanismos de resistencia descritos son la producción de  $\beta$ -lactamasas de codificación cromosómica o plasmídica y de BLEE, principalmente *E Coli* y especies de *Klebsiella*. Estos organismos productores de BLEE son resistentes a penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos y pueden coexistir con resistencias a aminoglucósidos o fluorquinolonas (Gray et al. 2011).

Las distintas especies de *Klebsiella* suelen ser los gramnegativos más frecuentemente asociados a LOS, mientras que las infecciones por *Pseudomona* son las que se relacionan con mayor mortalidad. *Citrobacter* se caracteriza por su capacidad para producir abscesos cerebrales (Gonzalez-Camacho et al. 2013)..

### 4.2.3 Hongos

Las infecciones por hongos, principalmente distintas especies de *Candida* son una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en RNPT, especialmente en RNMBP. Representan la tercera causa de sepsis de inicio tardío en este grupo de pacientes (Stoll et al. 2002). La candidiasis invasiva, definida como la presencia de infección por *Candida sp* en sangre u otros líquidos estériles, es la segunda causa infecciosa más frecuente de muerte relacionada con sepsis en los RNBP (Benjamin et al. 2010).

*Candida Albicans* y *Candida parapsilosis* son las especies más frecuentemente relacionadas con infección en neonatos (Benjamin et al. 2010).

La transmisión de cepas de *Candida* puede ser tanto vertical como horizontal, siendo la transmisión vertical la principal causa de colonización neonatal. Se han identificado brotes relacionados con transmisión horizontal por personal sanitario. Este mecanismo de transmisión es el principal modo en el caso de *Candida parapsilosis* (Kaufman & Fairchild. 2004).

Las distintas especies de *Candida* generalmente colonizan la piel, el tracto gastrointestinal, el tracto genital inferior femenino, prepucio o áreas intertriginosas como axilas o ingles. Hasta un 60 % de los pacientes ingresados en UCIN son colonizados por *Candida*. La tasa de colonización está inversamente relacionada con el peso al nacimiento. (Kaufman & Fairchild. 2004).

La colonización precede a la invasión fúngica. Cuanto mayor sea el nivel de colonización, mayor será el riesgo de infección generalizada. Las infecciones de los neonatos se suelen producir por una cepa por la que han estado previamente colonizados (Pammi. 2017).

Son factores de riesgo para infección por *Candida* el uso de antibióticos de amplio espectro (Cotten et al 2006), baja edad gestacional, CIV, intubación, cirugía, nutrición parenteral y lípidos intravenoso (Benjamin et al. 2010).

El uso profiláctico de fluconazol se ha relacionado con una disminución de la incidencia de candidiasis sistémica en RNEBP (Kaufman et al. 2001) y no se ha relacionado con aumento de incidencia de candidiasis por cepas que pueden ser resistentes a este antifúngico (p. Ej. *Candida Glabrata*) (Manzoni et al. 2008).

La sepsis es la principal forma de manifestación clínica de la infección por *Candida* (Kaufman et al. 2001)

La tasa de mortalidad varía entre un 13 y un 28 %. La mortalidad en pacientes con hemocultivo positivo es similar a aquellos que presentan urocultivo positivo aislado (Benjamin et al. 2010). Presentan peor pronóstico (mortalidad y aumento de secuelas en el neurodesarrollo) aquellos pacientes con cepas que presentan mayor capacidad de sintetizar biocapas, moléculas de adhesión y sustancias citotóxicas. Asimismo, la remoción precoz de los CIV mejora el pronóstico (Gonzalez-Camacho et al. 2013).

### 4.2.4 Virus

La infección nosocomial causada por virus ocurre en aproximadamente el 1 % de los pacientes ingresados en UCIN, conlleva una significativa morbilidad. Su incidencia está infraestimada por que habitualmente no se realizan estudios en neonatos, por la dificultad para obtener confirmación del laboratorio y por lo inespecífico de los síntomas (Gonzalez-Camacho et al. 2013).

Estas infecciones generalmente se producen por transmisión de gotas o por transmisión directa de las manos de los profesionales sanitarios o por contacto con equipo médico contaminado.

Los virus pueden causar infecciones respiratorias, gastrointestinales o enfermedades sepsis-like. Enterovirus, paraechovirus y citomegalovirus pueden causar sepsis-like. En el caso de los enterovirus, la mortalidad puede alcanzar el 10 % de los casos y se puede relacionar con alteraciones en el neurodesarrollo. (Weismann. 2016)

## 5 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Debido a los potenciales efectos negativos asociados a sepsis, se debe iniciar tratamiento antibiótico ante la sospecha de LOS. La elección ideal incluiría antimicrobianos que cubrieran los patógenos más comunes, de acuerdo a los patrones de susceptibilidad de cada UCIN y valorando la presencia de dispositivos médicos (CIV, tubos endotraqueales, etc.) sin provocar selección de resistencias antibióticas.

En RNMBP el patógeno más común son *SCoN*. Junto a ellos *S. Aureus* y bacterias gramnegativas. En la mayoría de las UCIN, el tratamiento inicial incluiría un glicopéptido que cubre la posibilidad de *SCoN* y un aminoglucósido para las bacterias gramnegativas. En caso de meningitis se añadiría una cefalosporina de tercera generación (**Gonzalez-Camacho et al. 2013, Cortese et al. 2016**).

### 5.1 TRATAMIENTO DE GÉRMENES GRAMPOSITIVOS

Las opciones terapéuticas para el tratamiento de *SCoN* son limitadas porque la mayoría de las cepas son meticilín resistentes y, por tanto, requieren un glicopéptido, preferiblemente vancomicina. (**Kresken et al. 2011**)

#### 5.1.1 Glicopéptidos

Las consideraciones farmacodinámicas son importantes para los glicopéptidos. Se tratan de antibióticos tiempo-dependientes, es decir que presentan actividad bactericida lenta y un corto o nulo efecto postantibiótico y su eficacia está influenciada por su grado de penetración en los tejidos y el tamaño del inóculo. Para maximizar el tiempo en el que las concentraciones de glicopéptidos exceden MIC, se ha propuesto tratamiento en perfusión continuo, pero no se ha encontrado evidencia de mejores resultados clínicos (**Gray et al. 2012**).

Vancomicina tiene algunas ventajas sobre teicoplanina: mayor experiencia de uso, la posibilidad de monitorizar más fácilmente sus niveles, lo que permite asegurar que son conseguidos. Además, hay una disminución de la sensibilidad a teicoplanina en *SCoN* (**Hope et al. 2008**).

La sustitución del glicopéptido, una vez conocido el antibiograma del patógeno responsable, por una cefalosporina de primera o segunda generación o por cloxacilina es aconsejable para cepas meticilín-sensibles para disminuir el riesgo de aparición de cepas resistentes a vancomicina (**Polin et al. 2012, Becker et al. 2014**)

Algunos autores han propuesto, que dada la baja mortalidad asociada a infección por *SCoN* y para evitar el posible efecto del uso de vancomicina en el desarrollo de resistencias, el tratamiento de la sepsis asociada a catéter se iniciase con cloxacilina o con una cefalosporina de primera generación asociada a un aminoglucósido y, que en el caso, de que se aislase una cepa de *SCoN* meticilín-resistente se cambiase el tratamiento a un glicopéptido (**Ceriani et al. 2014**) Esta opción se ha relacionado con una duración ligeramente mayor de la bacteriemia (1 día) pero no con un incremento de mortalidad (**Ericson et al. 2015**). Sin embargo si el germen responsable de la sepsis era SAMR, ese retraso en el inicio de tratamiento con vancomicina si se asoció a un aumento de la mortalidad (**Thaden et al. 2015**).

### 5.1.2 Linezolid

Distintos estudios han concluido que linezolid no es clínicamente superior a los glicopéptidos en el tratamiento de la bacteriemia o neumonía nosocomial. Tampoco hay gran diferencia en las tasas de efectos adversos: linezolid es más probable que cause trombocitopenia y efectos gastrointestinales mientras que vancomicina se asocia con disfunción renal. Puede ser útil en infecciones estafilocócicas refractarias y en los escasos casos de infección por *enterococcus* resistentes a glicopéptidos Tiene buena penetración en sistema nervioso central, aunque hay escasos casos publicados de su utilización en meningitis. (**Ergaz et al. 2010, Becker et al. 2014**).

## 5.2 TRATAMIENTO DE GÉRMENES GRAMNEGATIVOS

El tratamiento para gramnegativos en LOS incluye el uso de aminoglucósidos. Si existe meningitis el aminoglucósido es sustituido por una cefalosporina de tercera generación por su mejor penetración en sistema nervioso central (**Gonzalez-Camacho et al. 2013**).

La situación se vuelve más compleja en presencia de gérmenes resistentes. Entre los mecanismos más frecuentemente encontrados está la resistencia a gentamicina, cada vez más frecuente y que pueden no afectar a otros aminoglucósidos, como tobramicina o amikacina (**Kaufman et al. 2004**) Un segundo mecanismo es la producción de BLEE. En Asia se han llegado a encontrar hasta un 30 % de resistencias simultáneas de cepas de enterobacterias a aminoglucósidos y cefalosporinas de tercera generación El desarrollo de estas resistencias empeora el pronóstico del RNPT ya que se produce un retraso inadvertido en el inicio del tratamiento. (**Tiskumara et al. 2009**).

En los casos de resistencia por BLEE el tratamiento de elección es meropenem. (**Gray et al 2011**).

En los casos de gérmenes productores de carbapenemasas se recomienda el tratamiento con 2 fármacos activos contra el germen **(AAP.2012)**

### **5.3 TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR HONGOS**

Los 4 grandes grupos de agentes antifúngicos (polienos, pirimidinas, azoles y equinocandinas) pueden ser utilizados en el tratamiento de sepsis fúngica en RNMBP. No hay datos que justifiquen el tratamiento de uno de ellos o la combinación de varios.

El fármaco más utilizado es la Anfotericina B. Prácticamente no existen resistencias y los nuevos antifúngicos no han demostrado ser superiores **(Brecht et al. 2009)**. Su principal toxicidad, que es la renal puede ser minimizada con un correcto balance hidroelectrolítico. Aunque se une en gran medida a proteínas y los estudios han demostrado que su penetración en líquidos extracelulares (incluido el LCR) es pobre, se ha visto que en RNMBP la concentración de anfotericina B en LCR es de un 40-90 % de la concentración plasmática que es conseguida con las dosis estándar de tratamiento. La formulación liposomal es menos citotóxica y puede conseguir mayores niveles porque el principio activo es liberado directamente en el lugar de acción de la membrana del hongo **(Kaufman & Fairchild. 2004)**.

En aquellos casos en los que no se consiga aclaramiento de LCR se aconseja añadir al tratamiento 5-flucitosina al tratamiento con anfotericina B **(Kaufman & Fairchild. 2004)**.

Fluconazol tiene el inconveniente de la aparición de cepas resistentes. Actualmente se utiliza para la prevención de infección fúngica en menores de 1000 g **(Manzoni et al. 2007)**.

### **5.4 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO**

No hay ningún ensayo que haya estudiado la duración adecuada del tratamiento. Como norma general se recomienda **(Gonzalez-Camacho et al. 2013)**:

- LOS sin meningitis: 10-14 días
- Meningitis por grampositivo: 14 días
- Meningitis por gramnegativo: Al menos 21 días
- Sepsis por hongos: Al menos 2 semanas de tratamiento una vez que se haya negativizado el cultivo **(Brecht et al. 2009)**.
- Meningitis por hongos: Al menos 4 semanas de tratamiento una vez negativizado.

## **5.5 REMOCIÓN DE CATÉTERES INTRAVENOSOS**

Otro de los aspectos a valorar en el tratamiento de las infecciones nosocomiales en RNMBP es el mantenimiento o retirada de los CIV, especialmente en aquellos pacientes en los que conseguir un nuevo acceso intravascular puede ser complicado por la situación clínica del paciente. Retrasar la retirada de un catéter central en un paciente con bacteriemia puede relacionarse con un aumento en el riesgo de complicaciones. En esta situación, si el germen es *S Aureus*, un germen gramnegativo o un hongo (**Brecht et al. 2009**), esta indicada la retirada inmediata del catéter. Si el germen es *SCoN*, el tratamiento puede ser posible sin remover el catéter. En estos casos, si la bacteriemia persiste más de 4 días, las posibilidades se reducen mucho y el riesgo de daño se incrementa (**Benjamin et al. 2001**).

Si el paciente tiene una derivación ventriculoperitoneal, aumenta el riesgo de desarrollo de meningitis en caso de bacteriemia asociada a catéter. En esta situación es aconsejable la retirada del catéter (**Bradley et al. 2015**).

## 6 MORBIMORTALIDAD DE LA SEPSIS NEONATAL DE INICIO TARDÍO

La sepsis neonatal de inicio tardío es una importante causa de morbilidad y mortalidad en RNPT. Su incidencia, que fue en aumento en paralelo a la mayor supervivencia de los RNMBP (Bizzarro et al. 2005), parece que ha comenzado a disminuir (Stoll et al. 2015) probablemente en relación a un mejor manejo de los principales factores de riesgo (lavado de manos, uso de CIV, etc.). La mortalidad relacionada con sepsis permanece constante alrededor del 20 % y es una causa principal de muerte en RNMBP (Lobete et al. 2013). Se asocian con mayor incidencia de HIV, ROP, NEC (Stoll et al. 2002) y DBP (Shah et al. 2015). Además se relacionan con alteraciones en el neurodesarrollo y crecimiento (Stoll et al. 2004; Mitha et al. 2013) y con aumento de estancia hospitalaria y costes sanitarios (Johnson et al. 2013).

Los RNPT con infección por gramnegativos tienen mayor riesgo de complicaciones (Shah et al. 2015).

### 6.1 MORTALIDAD

Los RNMBP que padecieron LOS tienen mayor riesgo de fallecer, principalmente en los casos de infección por gramnegativos u hongos. Además, los pacientes con infecciones por gramnegativos tenían mayor probabilidad de sufrir un cuadro fulminante, con fallecimiento en los tres días posteriores a la recogida del hemocultivo (Stoll et al. 2003). Alrededor de un 40 % de estas muertes precoces secundarias a LOS con causadas por especies de *Klebsiella* y *Pseudomona* (Makhoul et al. 2005).

El porcentaje de muertes atribuible a infección aumenta en las primeras semanas de vida: Solo un 4 % de las muertes en los primeros 3 días de vida es atribuible a sepsis mientras que el porcentaje llega al 50 % en la tercera y cuarta semana de vida (Stoll et al. 2003).

### 6.2 MORBILIDAD

#### 6.2.1 Retinopatía de la prematuridad

La retinopatía de la prematuridad es un trastorno vasoproliferativo de la retina que puede causar una importante pérdida de visión e incluso ceguera. La incidencia de ROP ha ido en aumento en paralelo al aumento de supervivencia de los RNEBP, en los que se calcula que alrededor del 50 % van a padecer este trastorno. Las formas más graves (estadios  $\geq 3$ ) de esta patología se han encontrado casi exclusivamente en ellos (Thomas et al. 2015). En los últimos

años, se ha encontrado una disminución de formas graves en probable relación con un mejor manejo de la exposición al oxígeno. (Thomas et al. 2015, Stoll et al. 2015),

En el mecanismo patogénico de la ROP tienen un papel etiológico muy importante la prematuridad y la exposición a oxígeno. En los últimos años se ha dado importancia a la exposición a mediadores inflamatorios y a las infecciones como factores de riesgo para el desarrollo de ROP (Lee & Dammann. 2012) y se ha visto que prematuridad, exposición a oxígeno y sepsis neonatal además de ser factores de riesgos independientes para el desarrollo de ROP, pueden interactuar entre ellos de forma que multipliquen sus efectos sobre ROP (Chen et al. 2011).

### **6.2.2 Displasia broncopulmonar**

La infección y la inflamación contribuyen al desarrollo de DBP en RNMBP. La infiltración pulmonar por neutrófilos, macrófagos y citoquinas proinflamatorias puede ocurrir como respuesta a un insulto intrauterino o al daño provocado por la ventilación mecánica del paciente entre otras causas. La infección postnatal puede exacerbar y modular las respuestas inflamatorias vistas en estos pacientes (Adams-Chapman, 2012).

Esta exposición a bacterias y mediadores proinflamatorios se ha demostrado que puede alterar el desarrollo pulmonar, al detener el crecimiento de los alveolos y facilitando la aparición de fibrosis pulmonar.

Los RNMBP con sepsis tienen mayor riesgo de desarrollar DBP (Adams-Chapman, 2012). Este riesgo está relacionado con el patógeno: es mayor para *SCoN* y *Candida* que para otros gérmenes, aunque la asociación se mantiene para cualquier germen (Adams-Chapman, 2012).

Además los pacientes con LOS presentan mayor duración de ventilación mecánica (Shah et al. 2015).

### **6.2.3 Ductus arterioso persistente**

Alrededor de un tercio de los RNMBP tendrán un DAP.

La persistencia del DAP se ha relacionado con infección e inflamación (Golombek et al. 2008). Las prostaglandinas circulantes se elevan significativamente durante la infección o la sepsis neonatal por lo que el ductus puede reabrirse o no responder al tratamiento con inhibidores de la ciclooxygenasa (Gonzalez et al. 1996; Dani et al. 2008). LOS también está relacionada con DAP hemodinámicamente significativo (Stoll et al. 2002).

Otros mecanismos por los que se relaciona la infección DAP están relacionados con la hipoxia secundaria a insuficiencia respiratoria relacionada con el proceso inflamatorio que produce



relajación del ductus arterioso; el excesivo aporte de líquidos que se puede necesitar en el tratamiento de la sepsis; componentes de las bacterias, como los lipopolisacáridos, o citoquinas liberadas durante el proceso inflamatorio que pueden tener un efecto vasodilatador; por último algunos fármacos como los diuréticos o los aminoglucósidos, que con frecuencia forman parte del tratamiento de la sepsis, pueden provocar relajación de músculo liso y facilitar la reapertura o evitar el cierre del DAP (Vucovich et al. 2014)

#### **6.2.4 Enterocolitis necrotizante**

La NEC es una complicación grave de la prematuridad que afecta aproximadamente al 11 % de los RNEBP. Pese a su frecuencia, su patogénesis sigue siendo bastante desconocida. La incidencia varía entre centros, pero el pronóstico es similar entre los neonatos afectados, incluyendo un riesgo aumentado de morbilidad y mortalidad.

Los factores relacionados con su desarrollo son comunes con los factores de riesgo para sepsis de origen tardío: Prematuridad, colonización bacteriana aberrante, retraso en inicio de alimentación enteral, etc. (Coggins et al. 2015).

Los pacientes diagnosticados de NEC, sigan tratamiento médico o quirúrgico tienen mayor incidencia de LOS, dato que también se encuentra en aquellos RNMBP que sufren fallo intestinal secundario a NEC (Cole et al. 2012).

Se ha encontrado una mayor incidencia de NEC en pacientes con LOS (Bizarro et al. 2014, Shah et al. 2015); sin embargo solo un 17 % de los pacientes presentan un hemocultivo positivo en el momento del diagnóstico de NEC (Bizarro et al. 2014), porcentaje que no aumenta incluso en aquellos que fallecieron (Clark et al. 2012). En aquellos que tuvieron cultivos positivos no se encontró asociación con un riesgo aumentado de muerte.

En esa escasez posiblemente influya la dificultad para cultivar gérmenes anaerobios, que son las únicas bacterias capaces de generar neumatosis. Estos hallazgos pueden indicar que la infección puede no ser un factor precipitante para muchos de estos pacientes (Bizarro et al. 2014).

#### **6.2.5 Afectación neurológica**

##### **6.2.5.1 *Hemorragia intraventricular***

La hemorragia intraventricular ocurre frecuentemente en RNPT que están clínicamente inestables, grupo en el que estarían incluidos los pacientes con infección.

Ambas morbilidades se asocian en muchos pacientes: sin embargo no parece existir una relación causa-efecto entre ambas (**Adams-Chapman, 2012**).

### **6.2.5.2 Leucomalacia periventricular. Efectos en el neurodesarrollo a largo plazo.**

El mecanismo por el que la infección puede producir lesión del sistema nervioso engloba componentes inflamatorios y otros relacionados con problemas clínicos presentes en los RNMBP.

Los gérmenes responsables de LOS pueden estimular la producción de citoquinas proinflamatorias que pueden ser neurotóxicas y pueden incrementar la permeabilidad de la barrera hematocefálica (**Stoll et al. 2004, Adams-Chapman. 2012**). La presencia de citoquinas proinflamatorias en el SNC se ha relacionado con inhibición de la proliferación de los precursores neuronales, activación de astrogliosis y estimulación de muerte celular de oligodendrocitos lo que aumenta el riesgo de daño en la sustancia blanca. Esta alteración en el desarrollo de la sustancia blanca puede dañar vías neurales distales (**Elovitz et al. 2006**).

Por otra parte, los RNMBP tienen riesgo de afectación circulatoria y respiratoria con hipotensión arterial, hipoxemia y alteraciones patológicas en el flujo sanguíneo cerebral. El impacto a largo plazo de los episodios de isquemia-reperfusión precipitados por episodios infecciosos pueden dañar a los preoligodendrocitos, línea celular predominante en el cerebro en desarrollo entre las semanas 20 y 36, que son la principal célula diana en la patogénesis de la leucomalacia periventricular y que son especialmente vulnerables al stress oxidativo y a la inflamación (**Volpe.2003, Glass et al. 2008**).

Los efectos de ambos mecanismos pueden ejercer un efecto acumulativo (**Wang et al. 2014**).

En distintos estudios se ha observado un aumento en las secuelas en el neurodesarrollo en RNMBP que padecieron LOS en el periodo neonatal, incluyendo peor valoración en el score de Bayley II, afectación visual y auditiva (**Stoll et al. 2004**) y parálisis cerebral (**Stoll et al. 2004, Schlapbach et al. 2011, Mitha et al. 2013**). Esta afectación es independiente de otros factores de riesgo y también aparece en los pacientes diagnosticados de sepsis clínica sin confirmación bacteriológica y es mayor en aquellos pacientes con historia de LOS y NEC. Es posible que los pacientes con infección por gramnegativos u hongos tengan mayor afectación. (**Stoll et al. 2004**).

### **6.2.5.3 Afectación de la audición**

La afectación auditiva es más frecuente en RNMBP que padecieron sepsis o sepsis y NEC, especialmente si el paciente padeció una infección por gramnegativos o múltiples episodios.

Esta afectación puede estar relacionada con el frecuente uso de aminoglucósidos en el tratamiento de la sepsis **(Stoll et al. 2004)**.

## **II. JUSTIFICACIÓN**

Los recién nacidos prematuros que representan alrededor de un 10 % de todos los partos **(Blencowe et al. 2012)**, constituyen hasta un 72 % de la mortalidad neonatal, de la que un 55 % correspondería a menores de 32 semanas y un 17 % a recién nacidos entre 32 y 36 semanas de edad gestacional **(Zeitlin et al. 2010)** y los supervivientes tienen mayor riesgo de discapacidades a largo plazo, con publicaciones que encuentran parálisis cerebral en un 5-10 % de los recién nacidos menores de 32 semanas de edad gestacional y mayor riesgo para el desarrollo de alteraciones cognitivas y de comportamiento en la infancia **(Zeitlin et al. 2008)**. Si nos fijásemos en pesos al nacimiento, la mortalidad en el grupo de menores de 1500 g, correspondería con, aproximadamente, un 55 % de la mortalidad neonatal total **(Zeitlin et al. 2010)**.

En España, los datos del INE, reflejan un incremento del 36 % en el número de RNPT en España desde el año 1996 al año 2012 **(INE base)**. Aunque no existen datos a nivel nacional si existen datos a nivel autonómico y en Cataluña, en el año 2014, los recién nacidos pretérmino representaron un 7,1 % de los neonatos **(Cataluña. 2015)** de los que un 12,1 % fueron recién nacidos menores de 32 semanas de edad gestacional, lo que representa un 0,86 % del total de recién nacidos.

Los avances en los cuidados obstétricos, como el empleo de corticoides prenatales, y en el mejor manejo en las unidades neonatales ha aumentado la supervivencia de los RNMBPN pero con el consecuente riesgo de aparición de secuelas a largo plazo, secundarias a las patologías propias de su inmadurez y también a las que se derivan de los ingresos prolongados **(García-Muñoz Rodrigo et al. 2015)**.

Sin embargo, existen áreas en las que solo se consiguen modestas mejorías como es el caso de las infecciones nosocomiales también conocidas como infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS). Estas infecciones se asocian a un incremento en las tasas de mortalidad, aumento de morbilidad a corto y largo plazo e incremento en la estancia hospitalaria y en los costes asociados a ella **(Ramasethu. 2017)**.

Alrededor de un 25-30 % de los RNMBP **(Stoll et al. 2002; Lee et al. 2015; Stoll et al. 2015)** van a presentar al menos un episodio de LOS, definido por la presencia de un cultivo positivo después de los 3 días de vida, la mayoría de ellos causados por organismos grampositivos **(Stoll et al. 2002; Wójkowska-Mach J et al. 2014; Lee et al. 2015)** principalmente *SCoN*. En series anteriores **(Stoll et al. 2010)** se objetivo un aumento de la incidencia de sepsis, posiblemente relacionada con el aumento de la supervivencia de los RNEBP. Sin embargo los últimos datos publicados por el NICHD señalan un lento descenso desde 2005, posiblemente en relación con una mejoría en

los cuidados de los RNMBP, especialmente en la higiene de manos, cuidados de la piel, alimentación con leche materna, aplicación de protocolos en la canalización y mantenimiento de catéteres venosos y su retirada precoz. (Stoll et al. 2015)

El Servicio de Neonatología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid cuenta con una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales altamente cualificada para el manejo de grandes prematuros, y es centro de referencia para el traslado de estos pacientes dentro de la Comunidad de Madrid. Desde 2002, fecha en la que inicia su colaboración con la red SEN1500, el servicio de Neonatología ha atendido alrededor de 50-60 RNMBP anuales y ha ido incorporando las mejoras en el tratamiento de los grandes prematuros que se han ido produciendo.

Por todo lo anterior se consideró de especial interés realizar este estudio para evaluar las características de la sepsis de inicio tardío en el Servicio de Neonatología del HCSC, conocer los factores de riesgo y la morbilidad secundaria a ella y analizar si las recomendaciones de tratamiento que se han hecho en los últimos años se han ido implantado en el tratamiento de los grandes prematuros atendidos en el Hospital Clínico San Carlos y, si es posible, conocer los resultados de dicha implantación.

### **III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **1 HIPÓTESIS**

Las infecciones en el gran prematuro y, más específicamente, la sepsis nosocomial es una causa importante de morbilidad y mortalidad cuya incidencia y gravedad se ve influida por el tipo de manejo clínico del paciente. Ya que este manejo está siendo optimizado en la última década en base a guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de aplicación universal, la incidencia y gravedad de esta patología debe haberse reducido en ese período, y dicha reducción debe ser universal, sin hallarse diferencias entre una Unidad Neonatal específica, como es la del Hospital Clínico San Carlos, y un conjunto de Unidades similares de ámbito nacional.

## **2 OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **2.1 PRINCIPALES**

**2.1.1 Determinar** la incidencia de sepsis de inicio tardío en RNMBP y **analizar su evolución temporal**.

**2.1.2 Determinar la morbilidad y mortalidad** relacionada con esta patología

**2.1.3 Determinar los principales factores de riesgo** asociados a esta patología

### **2.2 ESPECÍFICOS**

2.2.1. Determinar la incidencia de sepsis de origen tardío en el servicio de Neonatología del HCSC en comparación con la base de datos nacional SEN1500

2.2.2 Determinar la evolución temporal de incidencia de sepsis de origen tardío

2.2.3 Determinar la asociación de la sepsis de origen tardío con la morbilidad y mortalidad más frecuente de los RNMBP.

2.2.4 Determinar la **incidencia** de los factores de riesgo de infección nosocomial en HCSC y su relación con la incidencia y gravedad del cuadro

2.2.5 Describir las **características microbiológicas** de los episodios de sepsis tardía

2.2.6 Describir las pautas de tratamiento utilizadas en HCSC para el tratamiento de la infección nosocomial en el RNMBP.



## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

## **1 TIPO DE DISEÑO, PERIODO Y AMBITO DE ESTUDIO**

Se trata de un estudio retrospectivo de dos cohortes de recién nacidos pretérmino de peso al nacimiento inferior a 1500 g ingresados en la UCIN del Hospital Clínico San Carlos en 2 periodos: 2007-2008 y 2012-2013.

El servicio de Neonatología del HCSC cuenta con una UCIN altamente cualificada para el manejo de grandes prematuros y es centro de referencia para el traslados de estos pacientes dentro de la Comunidad de Madrid al tratarse de una unidad de nivel III B (**Rite Garcia et al. 2013**). Cuenta, actualmente, con un total de 11 puestos de UCIN.

## **2 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN**

La población diana, así como su tamaño muestral, fueron seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión referidos a continuación , según los datos recogidos a través de la base de datos SEN1500.

### **2.1 CRITERIO DE INCLUSIÓN (POBLACIÓN DIANA)**

Recién nacidos pretérmino de peso al nacimiento inferior a 1500 g admitidos en la UCIN del HCSC en 2 periodos: 2007-2008 y 2012-2013 que cumplían los siguientes requisitos:

- Permanecían ingresados a las 72 horas de vida. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que ingresaron para cuidados paliativos y aquellos que fallecieron o fueron trasladados en las primeras 72 horas de vida.
- Permanecieron ingresados en el servicio de Neonatología del Hospital Clínico San Carlos. Aquellos pacientes que fueron trasladados para algún procedimiento médico y que retornaron al servicio para la continuidad de su tratamiento, si se incluyeron en el estudio.

### **2.2 SELECCIÓN DE LA MUESTRA. TAMAÑO MUESTRAL**

Durante los 4 años del estudio nacieron o fueron trasladados 232 RNMBP a la UCIN del HCSC. De ellos, 4 pacientes fallecieron en el paritorio o en las primeras 4 horas de vida y otros 6 fallecieron o fueron trasladados en las primeras 72 horas de vida, por lo que fueron excluidos del estudio. Por lo tanto, el tamaño de la muestra es de 222 pacientes.

### **2.3 CRITERIO DE EXPOSICIÓN**

Los pacientes con sepsis de inicio tardío fueron identificados siguiendo la definición del sistema de recogida de datos NEO-KISS (**Gastmeier et al. 2004**). (Tabla 2)

**El análisis se realizó sobre el primer episodio de sepsis confirmadas microbiológicamente.** Las sepsis clínicas fueron recogidas, pero no se tuvieron en cuenta para la definición del primer caso de sepsis confirmada. También se recogieron los casos de enterocolitis necrotizante, perforación intestinal aislada, infección urinaria y neumonía asociada a ventilación mecánica, pero solo se valoraron si se acompañaron de un hemocultivo positivo

Un episodio de sepsis fue definido si un paciente tenía un hemocultivo o cultivo de LCR positivo tratado con antibióticos al menos durante 5 días (o por un periodo menor si el paciente falleció). Si el mismo organismo fue cultivado después de 10 días de un tratamiento antibiótico adecuado o si otro germen fue cultivado en un cultivo posterior independiente del tiempo pasado desde el primero, fue considerado un nuevo episodio de sepsis.

Se definió, y se incluyó en el grupo de pacientes con sepsis confirmadas microbiológicamente, candidiasis invasiva como un cultivo positivo (de cualquier tipo de *Candida*) de una muestra corporal normalmente estéril: hemocultivo, urocultivo (recogido por sondaje o punción suprapúbica), cultivo de líquido peritoneal o de LCR. En el caso de infección por hongos, solo se consideraron como nueva infección aquellos casos en los que se aisló el mismo hongo después de 21 días de tratamiento o apareció un tipo distinto de hongo previamente.

## **3 RECOGIDA DE DATOS**

Los datos analizados fueron recogidos:

### **3.1 BASE DE DATOS SEN1500**

De forma retrospectiva del registro SEN1500, según el Anexo I, a partir de las historias clínicas de estos recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos e introducidos en la base de datos en varios momentos de su estancia en las Unidades Neonatales; al ingreso, a los 28 días de vida, a las 36 semanas de edad corregida y al alta.

### **3.2 BASE DE DATOS DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HCSC**

De forma retrospectiva, tras autorización del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico San Carlos, se procedió a revisar las historias clínicas de los recién nacido

premalturos menores de 1500 g ingresados en el Hospital Clínico San Carlos en los años 2007, 2008, 2012 y 2013.

### **3.2.1 Recogida de datos microbiológicos**

Se procedió a revisar todas las muestras de los pacientes. Las muestras del año 2008 no estaban disponibles en formato digital por lo que se revisaron las historias de papel de los pacientes. Se recogió el tipo de cultivo, el germen aislado y el antibiograma de cada muestra.

## **4 VARIABLES DEL ESTUDIO**

Los factores relacionados con el estudio se dividieron en independientes, asociados y dependientes de ***la variable principal, que fue definida como el primer episodio de sepsis de inicio tardío, con confirmación microbiológica.***

### **4.1 FACTORES INDEPENDIENTES DE LA VARIABLE PRINCIPAL.**

#### **4.1.1 Variables demográficas y perinatales**

- Antropometría neonatal; se registró el peso en gramos al ingreso en el servicio de Neonatología del HCSC.
- Bajo peso para su edad gestacional (BPEG) cuando el peso para la edad estaba por debajo del percentil 10 en las tablas de Olsen (**Olsen et al. 2010**). Clasificado como SI o NO.
- Edad gestacional: Se trabajo con semanas gestacionales completas, calculados a partir del primer día de la última menstruación o en caso de no conocerse este dato se procedió a estimación indirecta (ecografía, control obstétrico, examen físico neonatal).
- Sexo; masculino o femenino.
- Parto múltiple: clasificado como SI o NO. No se tuvo en cuenta en el análisis el número ni el orden de los recién nacidos.
- Fecundación in vitro (FIV) clasificado como SI o NO.
- Etnia de la madre: blanca/caucásica, latinoamericana, negra, gitana, asiática, otra.
- Esteroides prenatales; si recibió betametasona, dexametasona o hidrocortisona bien de forma “parcial” si el parto ocurrió antes de las 24 horas tras la primera dosis o después de 7 días tras la última dosis, o “completa” si el parto fue tras 24 horas de una dosis o antes de 7 días.

- Antibioterapia materna preparto; en caso de recibir al menos una dosis de antibióticos en las 24 horas previas al parto.
- Tipo de parto; si fue vía vaginal, espontáneo o inducido, o mediante cesárea electiva o no.
- Rotura de membranas; anotando el total de horas con bolsa rota antes de que se produjera el nacimiento. Se establecieron tres grupos: menos de 24 horas, entre 24 y 168 horas, más de 168 horas.
- Corioamnionitis: dolor a la palpación uterina, fiebre, leucocitosis, aumento de reactantes de fase aguda, histología placentaria compatible, o cultivo positivo de líquido amniótico.

#### **4.1.2 Variables de Morbilidad previa**

- **Síndrome de distrés respiratorio I (SDR I) o Enfermedad de la Membrana Hialina (EMH):** fue definido clínicamente como presencia con aire ambiente de presión arterial de oxígeno ( $P_aO_2$ ) menor de 50mmHg o cianosis o necesidad de oxígeno suplementario para mantener una  $P_aO_2$  normal y radiológicamente con signos de SDR (volumen pulmonar pequeño con apariencia retículo granular de campos pulmonares con o sin broncograma aéreo). Fueron necesarios ambos criterios para considerar este diagnóstico. En la práctica y dado que no siempre se canaliza arteria umbilical, se valora como la necesidad de oxígeno suplementario para mantener saturación de oxígeno ( $Sat O_2$ )
- **Neumotórax:** cuando se evidenció aire extrapleurales con radiografía de tórax o por toracocentesis (punción con aguja), incluidos aquellos a los que se les hizo cirugía torácica y más tarde desarrollaron neumotórax. Se excluyeron a los que presentaron aire libre inmediatamente tras la cirugía.

#### **4.1.3 Otras variables**

- Edad de inicio de nutrición enteral. Definida en días.
- Tipo de leche de inicio: Se consideró leche de inicio la que tomó el primer día de nutrición enteral, con tres posibles opciones: lactancia materna, lactancia artificial, lactancia mixta.

- Edad a la que se alcanzó la nutrición enteral completa. Se consideró nutrición enteral completa la ingesta de más de 100 cc/kg/día de nutrición enteral sin precisar nutrición parenteral.

## **4.2 FACTORES ASOCIADOS A LA VARIABLE PRINCIPAL.**

### **4.2.1 Estancia**

- Estancia medida en días desde su ingreso hasta el momento del alta.
- En los pacientes trasladados a otros centros y que retornaron, si el tiempo fuera del hospital fue superior a siete días, solo se consideró estancia el tiempo desde su ingreso hasta el momento del traslado.

### **4.2.2 Utilización de dispositivos médicos**

- Días de oxigenoterapia. Se definió día de oxigenoterapia como aquel en el que el paciente había precisado una  $FiO_2 > 21\%$  más de 12 horas diarias (datos recogidos de las gráficas diarias de los pacientes).
- Días de asistencia respiratoria. Se recogieron 5 tipos de asistencia respiratoria: Ventilación mecánica invasiva (VMC y VAFO), ventilación mecánica no invasiva (BIPAP, CPAP) y oxigenoterapia de alto flujo (OAF). Cada día quedo definido por el tipo de ventilación que más horas había sido utilizado cada día. En caso de igualdad entre 2 tipos de ventilación se eligió la opción de mayor asistencia respiratoria en el siguiente orden (creciente): OAF-CPAP-BIPAP-VMC-VAFO.
  - Se recogieron por separado los días de ventilación mecánica, ventilación mecánica no invasiva (CPAP Y BIPAP) y OAF.
  - La oxigenoterapia de alto flujo fue definida por la necesidad de al menos 3 lpm de flujo.
    - Durante los años 2007 y 2008 no se disponía en el servicio de oxigenoterapia de alto flujo.
- Días de catéteres intravasculares. Se recogieron los datos de catéter venoso umbilical, catéter arterial umbilical, catéter venoso central de acceso periférico (PICC) y vías periféricas.

#### **4.2.3 Gérmenes responsables de los episodios de sepsis tardía.**

- Gérmenes aislados en muestras corporales estériles: sangre, LCR, líquido peritoneal y orina recogida por punción suprapúbica o sondaje.
- Antibiógrama de los gérmenes aislados.
- En los pacientes trasladados y que retornaron, solo se tuvieron en cuenta los episodios de sepsis que se produjeron entre el momento del ingreso y el momento del traslado.

#### **4.2.4 Tratamientos utilizados:**

- Nutrición parenteral. Fecha de inicio y fin.
- Uso de lípidos intravenosos. Fecha de inicio y fin.
- Tratamientos antibióticos utilizados. Días y tipos de antibióticos.
- Tratamientos antiácidos utilizados.
- Tratamientos para el cierre de DAP.
- Tratamientos para la broncodisplasia pulmonar (corticoides)
- Uso de drogas vasoactivas.
- Uso de hemoderivados.

#### **4.2.5 Mortalidad**

- Edad del paciente en el momento del fallecimiento
- Estancia después del episodio de sepsis

#### **4.2.6 Morbilidad**

- Retinopatía de la prematuridad (ROP)
- Displasia broncopulmonar (DBP):
- Ductus Arterioso Persistente (DAP)
- Hemorragia peri-intraventricular (HIV)
- Leucomalacia periventricular (LMPV)

### **4.3 FACTORES DEPENDIENTES DE LA VARIABLE PRINCIPAL.**

#### **4.3.1 Presencia de factores de riesgo en el momento del diagnóstico de sepsis nosocomial**

Se recogieron los datos de todos los episodios de sepsis confirmada de los siguientes factores de riesgo (en todos los casos se recogieron los datos del día anterior al inicio de la antibioterapia)

- Presencia de catéter intravascular central: Definido por la presencia de catéter umbilical (arterial o venoso), catéter central de acceso periférico o catéter venoso central.
- Nutrición parenteral
- Tratamiento antibiótico previo
- Asistencia respiratoria: Tipo.
- Utilización de antiácidos (omeprazol o ranitidina)

#### **4.3.2 Características del paciente al alta**

- Tipo de alta: Traslado, fallecimiento o alta a domicilio
- Oxigenoterapia al alta.
- Peso al alta. Percentil de peso en el momento del alta.

#### **4.3.3 Tasas**

- Tasa de infección nosocomial: Definida como el número de pacientes con sepsis dividida por la cohorte de estudio y multiplicada por 100.
- Tasa de infección nosocomial por 1000 días de paciente: Definida como el número de pacientes con sepsis dividida por la estancia del paciente y multiplicado por 1000.
  - Se definió la estancia como el número de días que el paciente permaneció ingresado desde su nacimiento hasta el alta (fallecimiento, traslado o alta domiciliaria).
  - En los casos de pacientes que fueron trasladados y retornaron al centro y permanecieron más de 7 días fuera del centro, solo se consideraron los datos hasta el momento del traslado. Los datos de ROP, DBP y LMPV se valoraron en el momento del alta.



## **5 MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS**

Los datos de la base SEN1500 a analizar fueron introducidos durante el ingreso del paciente por una persona responsable en cada centro (con número de identificación PP/HH/AA/Nº) y posteriormente remitidos a un centro coordinador. Una vez validados, fueron mecanizados en una base de datos especialmente diseñada por la Sociedad Española de Neonatología.

El resto de datos fue recogido, tras la autorización del CEIC del Hospital Clínico San Carlos, mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes y llevados a una base de datos codificada. La base de datos no manejó datos personales ni características que pudieran identificar a los pacientes.

## **6 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El protocolo fue aprobado por el CEIC del Hospital Clínico San Carlos y, según el diseño del proyecto SEN1500, la identidad de los pacientes permaneció en el ámbito hospitalario en una base disociada y encriptada. En dicho protocolo se contempló la opción de usar los datos para compararlos y establecer la variabilidad con otros centros, internos a la base de datos SEN1500 o externos a ella.

Se aplicaron los principios fundamentales, establecidos en la Declaración de Helsinki de 1967 y en el Convenio del Consejo de Europa de 1994, relativos a derechos humanos y biomedicina, así como los requisitos de la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica y la protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, BOE 298 de 14/12/99).

## **7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **7.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO**

Las variables cualitativas se han presentado con su distribución de frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se han resumido con su media y desviación estándar (DE). El estudio de la normalidad se realizó mediante el test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov y mediante la inspección gráfica del histograma y diagrama de cajas de cada una de las variables continuas.

### **7.1.1 Factores relacionados con el primer episodio de LOS (sepsis de origen tardío)**

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas y la presencia de sepsis de inicio tardío con el test de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Las comparaciones de medias se realizaron mediante el test de la t de Student, previa realización del test de homogeneidad de varianzas de Levene si las variables siguieran una distribución normal. Para las variables cuantitativas que no se ajustan a una distribución normal se empleó el test no paramétrico U de Mann-Whitney. Para cada uno de los factores estudiados se obtuvo el efecto mediante la estimación del Odds Ratio (OR) junto a su intervalo de confianza al 95% obtenido mediante una regresión logística binaria univariado (variable de resultados sepsis de inicio tardío).

Se ajustó un modelo predictivo de regresión logística múltiple con el objetivo de identificar los factores que se relacionan de manera independientes con la incidencia de sepsis de inicio tardío. Se introdujeron en el modelo aquellos factores que en el análisis univariado presentaron un valor de significación estadística ( $p < 0.05$ ). Se evaluó en el modelo la presencia de interacciones clínicamente relevantes.

### **7.1.2 Comparación de la incidencia de LOS en los periodos 2007-2008 frente a 2012-2013.**

Se realizó un análisis con el objetivo de evaluar la comparabilidad entre los dos periodos de estudio. Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Las comparaciones de medias se realizaron mediante el test de la t de Student, previa realización del test de homogeneidad de varianzas de Levene si las variables siguieron una distribución normal. Para las variables cuantitativas que no se ajustaron a una distribución normal se empleó el test no paramétrico U de Mann-Whitney.

Se realizó un modelo estimativo de regresión logística binaria para evaluar el efecto del periodo sobre la incidencia de sepsis de inicio tardío ajustado por aquellos factores que no se distribuyen de manera homogénea entre los dos grupos (los dos periodos de estudio) ( $p < 0.15$ ). Para todas las pruebas se acotó un valor de significación del 5%. El procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS v.15.0.

## **8 EXPOSICIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS**

Los datos se han presentado en tablas estratificadas por edad gestacional en relación con la variable principal (primer episodio de sepsis de inicio tardío confirmada microbiológicamente).

## **V. RESULTADOS**

## 1 CARACTERÍSTICAS GENERALES

Se analizaron los datos de pacientes ingresados en el servicio de Neonatología de HCSC de Madrid durante los años 2007, 2008, 2011 y 2012. Durante los años estudiados, ingresaron 232 recién nacidos menores de 1500 g en el HCSC de los que 10 fallecieron en las primeras 72 horas de vida, por lo que la población de este estudio va a estar formada por 222 pacientes.

En la Tabla 4 se exponen las principales características de los RNMBP ingresados en los años del estudio y que sobrevivieron más de 72 horas.

**TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES**

Edad gestacional	N	%	Peso (Media $\pm$ DS[rango])	Sexo (% V)
< 25 semanas	15	6,8	638 $\pm$ 77 g [500-739]	53
25-28 semanas	92	41,4	971 $\pm$ 203 g [580-1500]	49
29-32 semanas	93	41,9	1305 $\pm$ 177 g [660-1500]	47
$\geq$ 33 semanas	22	9,9	1293 $\pm$ 160 g [980-1499]	27
TOTAL	222		1120 $\pm$ 274 g [500-1500]	46,4
Peso	N	%	EG ( $\bar{X} \pm \sigma$ [rango])	Sexo (% V)
$\leq$ 750 g	33	14,9	177 $\pm$ 11 d [164-210]	42
751-1000 g	46	20,7	191 $\pm$ 16 d [175-261]	41
1001-1250 g	55	24,8	207 $\pm$ 16 d [182-248]	45
$\geq$ 1251 g	88	39,6	217 $\pm$ 13 d [190-254]	51
TOTAL	222		203 $\pm$ 20 d [164-261]	46,4

DS desviación estándar

%V: Porcentaje de varones sobre el total de cada grupo

[rango]: Rango peso mínimo-peso máximo / EG mínima-EG máxima

### 1.1 ANTECEDENTES MATERNOS.

En la Tabla 5 se muestran las principales características prenatales de los pacientes del estudio. Los datos son muy similares entre los distintos años de los estudios con algunas tendencias a una mayor tasa de cesáreas y de uso de corticoides prenatales en los años 2012 y 2013.

TABLA 5. CARACTERÍSTICAS PRENATALES DE LOS RNMBP

AÑO	2007	2008	2012	2013	TOTAL
RN	50	72	60	40	222
<b>EMBARAZO MÚLTIPLE N (%)</b>					
Si	17 (34)	26 (36)	36 (60)	15 (38)	94 (42)
<b>AYUDA A CONCEPCIÓN N (%)</b>					
Si	10 (20)	9 (13)	17 (28)	11 (28)	47 (21)
<b>ESTEROIDES PRENATALES N (%)<sup>1</sup></b>					
Completa	30 (60)	34 (47)	44 (73)	31 (77)	139 (63)
Parcial	8 (16)	18 (25)	6 (10)	7 (18)	39 (18)
No	11 (22)	20 (28)	8 (13)	2 (5)	41 (18)
<b>ANTIBIOTERAPIA PREPARTO N (%)</b>					
Si	18 (36)	28 (39)	20 (33)	22 (55)	88 (40)
<b>TIPO DE PARTO N (%)</b>					
Cesárea	35 (70)	53 (74)	50 (83)	33 (83)	171 (77)
<b>CORIOAMNIONITIS MATERNA N (%)</b>					
Si		17 (24)	14 (23)	7 (18)	38 (17)

*RNMBP: Recién nacidos de muy bajo peso (peso al nacimiento inferior a 1500 g)*

*RN: número de recién nacidos menores de 1500 g*

*N(%): Número de casos (% sobre total de cada año)*

*<sup>1</sup>3 pacientes sin datos: 1 en el año 2007 y 2 en el año 2012*

En el análisis en crudo se encontró que solo la variable “tipo de parto” se asociaba a una mayor incidencia de sepsis de inicio tardío.

De los 222 recién nacidos del estudio, un 77,03 % nacieron mediante cesárea. Hubo mayor incidencia de sepsis en los recién nacidos por parto vaginal (22 casos, un 43,1% de los partos vaginales) frente a los nacidos por cesárea (45 casos, el 26,3 % de los casos  $p < 0,022$ ).

Sin embargo, cuando se ajustaron todas las variables según edad gestacional no hubo diferencias significativas para ninguna de ellas en relación a la aparición de sepsis. Se puede señalar que las variables embarazo múltiple y FIV, sobre todo esta última, muestran una tendencia a una mayor incidencia de sepsis.

TABLA 6. ANTECEDENTES MATERNOS.

Variables	Sepsis de inicio tardío				
		NO N (%)	SI N (%)	OR ajustado (95% CI)	p
		155 (70)	67 (30 %)		
Embarazo múltiple	NO	92 (72)	36 (28)		
	SI	63 (67)	31 (33)	1,7 (0,89-3,23)	0,105
FIV	NO	123 (72)	49 (28)		
	SI	29 (62)	18 (38)	1,98 (0,95-4,13)	0,069
Parto	Cesárea	126 (74)	45 (26)		
	Vaginal	29 (57)	22 (43)	0,99 (0,47-2,1)	
Esteroides prenatales	No	28 (72)	11 (28)		
	Parcial	28 (68)	13 (32)	1,57 (0,55-4,45)	0,4
	Completa	96 (69)	43 (31)	1,35 (0,58-3,13)	0,487
Antibióticos preparto	NO	28 (68)	13 (32)		
	SI	59 (68)	28 (32)	0,87 (0,45-1,69)	0,686
Corioamnionitis <sup>1</sup>	NO	90 (68)	43 (32)		
	SI	23 (64)	13 (36)	1,55 (0,6-3,52)	0,432

<sup>1</sup> No hay datos de corioamnionitis recogidos en el año 2007

N: número de casos

OR (con intervalo de confianza del 95%) y valor de p para modelo de regresión logística con la variable sepsis de inicio tardío. Ajustado por edad gestacional.

## 1.2 HISTORIA NEONATAL.

Se evaluaron los datos de sexo, edad gestacional, peso al nacimiento y bajo peso al nacimiento (BPEG). No se encontró asociación entre sexo y BPEG con la aparición de sepsis.

No se encontró asociación entre sexo, bajo peso para edad gestacional ni antecedente de sepsis neonatal y aparición de sepsis de inicio tardío.

Si se encontró asociación entre edad gestacional e incidencia de sepsis. Hasta casi un 80% de los menores de 25 semanas tuvieron al menos un episodio de sepsis frente a tan solo 13,6% de los mayores de 33 semanas. La asociación se encontró para los dos grupos de menor edad gestacional.

También se encontró asociación al evaluar el peso al nacimiento. Un 70% de los menores de 750 g tuvo al menos un episodio de sepsis. De forma parecida a la edad gestacional, según aumentó el peso disminuyó la incidencia de infecciones (13,8% en los mayores de 1250 g).

TABLA 7. ANTECEDENTES NEONATALES

Variables	Sepsis de inicio tardío				
		NO N (%)	SI N (%)	OR ajustado (95% CI)	P
		155 (70)	67 (30)		
Sexo	Hombre	71 (69)	32 (31)		
	Mujer	84 (71)	35 (29)	0,77 (0,59-2,03)	p: 0,769
BPEG	No	121 (67)	60 (33)		
	SI	34 (83)	7 (17)	1,16 (0,42-3,24)	p: 0,773
Edad Gestacional	< 25 semanas	3 (20)	12 (80)	25,33 (4,38-146)	p: 0,000*
	25-28 semanas	55 (60)	37 (40)	4,27 (1,18-15,4)	p: 0,027*
	29-32 semanas	78 (84)	15 (16)	1,22 (0,32-4,63)	p: 0,773
	≥ 33 semanas	19 (86)	3 (14)		
Peso al nacimiento	≤ 750 g	10 (30)	23 (70)	14,38 (5,5-37,6)	p: 0,000*
	751-1000 g	28 (60)	19 (40)	4,24 (1,82-9,85)	p: 0,001*
	1001-1250 g	42 (76)	13 (24)	1,94 (0,81-4,62)	p: 0,137
	1251-1500 g	75 (86)	12 (14)		
Sepsis precoz	No	150 (70)	64 (30)		
	SI	5 (62)	3 (38)	0,9 (0,2-4,1)	p: 0,646

N: número de casos

OR (con intervalo de confianza del 95%) y valor de p para modelo de regresión logística con la variable sepsis de inicio tardío. Ajustado por edad gestacional.

\* Estadísticamente significativo

### 1.3 ALIMENTACIÓN

TABLA 8. ALIMENTACIÓN. TIPO DE LECHE DE INICIO

Variable	Sepsis de inicio tardío			
		NO N (%)	SI N (%)	$\chi^2$
		155 (70)	67 (30)	
Leche de inicio <sup>1</sup>	Materna	65 (67)	32 (33)	p: 0,109
	Artificial	76 (76)	24 (24)	
	Mixta	14 (56)	11 (44)	

N: número de casos

 $\chi^2$ : test de chi-cuadrado<sup>1</sup> No se hizo ajuste por edad gestacional

Se evaluó la fecha de inicio de nutrición enteral, la fecha en la que se conseguía alcanzar la nutrición enteral completa y el tipo de leche con el que se inició la nutrición.



El tipo de leche de inicio no se relacionó con aumento de la incidencia de sepsis.

Si hubo asociación con la edad en la que se inició la lactancia y con la edad en la que se consiguió la nutrición enteral completa.

**TABLA 9. ALIMENTACIÓN. NUTRICIÓN ENTERAL**

Variables	Sepsis de inicio tardío				
		NO N (%)	SI N (%)	OR ajustado (95% CI)	p
		154 (70)	66 (30)		
Edad de inicio de nutrición enteral <sup>1</sup>	0-1 días	85 (79)	22 (21)		
	2-3 días	54 (69)	24 (31)	1,27 (0,62-2,55)	p: 0,51
	> 3 días	15 (43)	20 (57)	4,3 (1,78-10,44)	p: 0,001*
Variable		NO	SI		
		140 (70)	60 (30)		
Edad de nutrición enteral completa <sup>2</sup>	0-10 días	55 (92)	5 (8)		
	11-20 días	72 (73)	26 (27)	2,53 (0,88-7,29)	p: 0,086
	> 20 días	13 (31)	29 (69)	13,18 (4,02-43,2)	p: 0,001*

N: número de casos

OR (con intervalo de confianza del 95%) y valor de p para modelo de regresión logística con la variable sepsis de inicio tardío. Ajustado por edad gestacional.

Estadísticamente significativo

<sup>1</sup> 2 pacientes fallecieron antes de iniciar nutrición enteral

<sup>2</sup> 22 pacientes fallecieron o fueron trasladados antes de conseguir nutrición enteral exclusiva

Por último, también se valoró el uso de antiácidos (ranitidina y omeprazol). En el análisis univariado si se encontró asociación entre consumo de antiácidos y sepsis de inicio tardío (46,3 % en el grupo de sepsis frente a 27,7 % en el grupo de no sepsis,  $p < 0,01$ ), pero cuando se ajustó por edad gestacional no se encontró asociación.

**TABLA 10. ALIMENTACIÓN. ANTIÁCIDOS**

Variable	Sepsis de inicio tardío				
		NO n (%)	SI n (%)	OR ajustado (95% CI)	p
		125 (69)	57 (31)		
Antiácidos	SI	43 (54)	36 (46)		
	NO	112 (78)	31 (22)	1,87 (0,97-3,6)	0,063

N: número de casos

OR (con intervalo de confianza del 95%) y valor de p para modelo de regresión logística con la variable sepsis de inicio tardío, ajustados por edad gestacional

## 1.4 VARIABLES ASOCIADAS

La mayoría de los RNMBP presentan problemas médicos complejos y estancias prolongadas que aumentan cuanto menor es el peso del recién nacido y cuanto menor es la edad gestacional. Esto implica uso de catéteres intravasculares, asistencia respiratoria, nutrición parenteral y lípidos intravenosos.

Se observa una asociación entre nutrición parenteral, utilización de lípidos intravenosos, duración de catéteres intravasculares y asistencia respiratoria con la aparición de sepsis de inicio tardío y aunque no puede establecerse una significación estadística por el pequeño tamaño muestral si que se objetiva que los pacientes con mayor número de episodios de sepsis (sea clínica o confirmada microbiológicamente) presentan una duración mayor en el uso de todas estas técnicas.

**TABLA 11. VARIABLES DE TRATAMIENTO**

Variable	Sepsis de inicio tardío				
		NO n (%)	SI n (%)	OR ajustado (95% CI)	p
		155 (70)	67 (30)		
Nutrición parenteral	0-7 d	24 (92)	2 (8)		
	8-14 d	86 (85)	15 (15)	1,94 (0,4-9,51)	
	> 14 d	45 (47)	50 (53)	7,57 (1,58-36,15)	p: 0,011*
Lípidos IV	0-7 d	35 (95)	2 (5)		
	8-14 d	83 (81)	19 (19)	3,86 (0,82-18,14)	
	> 14 d	37 (45)	46 (55)	13,16 (2,85-60,88)	p: 0,001*
Catéter venoso umbilical	0	101 (83)	20 (17)		
	1-7 d	45 (56)	35 (44)	1,84 (0,85-3,96)	
	≥ 8 d	9 (43)	12 (57)	2,85 (0,94-8,65)	p: 0,064
Catéter arterial umbilical	0	139 (71)	57 (29)		
	1-7 d	14 (74)	5 (26)	0,49 (0,15-1,56)	
	≥ 8 d	2 (29)	5 (71)	2,03 (0,36-11,30)	p: 0,421
Catéter venoso central <sup>1</sup>	0-7 d	22 (96)	1 (4)		
	8-14 d	78 (82)	17 (18)	3,04 (0,36-25,3)	
	> 14 d	55 (53)	49 (47)	7,42 (0,87-63,02)	p: 0,066

N: número de casos

OR (con intervalo de confianza del 95%) y valor de p para modelo de regresión logística con la variable sepsis de inicio tardío, ajustados por edad gestacional

\* Estadísticamente significativo

<sup>1</sup>Días de PICC, catéter venoso umbilical y catéter venoso central

TABLA 12. VARIABLES DE TRATAMIENTO (CONTINUACIÓN)

Variable	Sepsis de inicio tardío				
		NO <i>n</i> (%)	SI <i>n</i> (%)	OR ajustado (95% CI)	p
		155 (70)	67 (30)		
Ventilación mecánica invasiva <sup>1</sup>	0 d	89 (87)	13 (13)		
	1-7 d	43 (70)	18 (30)	2,07 (0,83-5,18)	
	8-14 d	9 (53)	8 (47)	3,04 (0,79-11,71)	
	> 14 d	14 (33)	28 (67)	6,36 (1,96-20,62)	p: 0,002*
Asistencia respiratoria <sup>2</sup>	0	29 (97)	1 (3)		
	1-15 d	88 (81)	20 (19)	5,01 (0,59-42,47)	
	> 15 d	38 (45)	46 (55)	16,06 (1,77-145,47)	p: 0,014*

N: número de casos

OR (con intervalo de confianza del 95%) y valor de p para modelo de regresión logística con la variable sepsis de inicio tardío, ajustados por edad gestacional

<sup>1</sup> Días de VMC y VAFO<sup>2</sup> Días de VMC, VAFO, CPAP y BIPAP

## 1.5 MORBIMORTALIDAD

### 1.5.1 Mortalidad

La mortalidad de la cohorte estudiada fue del 11,7 % (26 pacientes). La mortalidad fue mayor en el grupo de pacientes que padecieron sepsis (14,9 % frente a 10,3 %;  $p < 0,05$ ) aunque el riesgo no se mantenía al ajustar por edad gestacional. No hubo diferencias en cuanto a la mortalidad al ajustar por sexo.

Seis de los pacientes que fallecieron en el grupo de sepsis (60 %) fallecieron en la semana siguiente al diagnóstico de sepsis, un periodo que se utiliza habitualmente para definir fallecimiento como resultado relacionado con la infección y cinco en las primeras 48 horas tras el diagnóstico. Los gérmenes responsables de estas muertes relacionadas con infección fueron *S. Epidermidis* (2 casos), *E. Coli*, *E. Faecalis*, *E. Cloacae* y *C. Parapsilosis*.

### 1.5.2 Retinopatía de la prematuridad

En la cohorte estudiada se valoró la existencia de retinopatía de la prematuridad en 182 pacientes. Se diagnosticaron 24 casos de ROP, patología que apareció con más frecuencia en los pacientes que padecieron sepsis (22 % frente a 6 %;  $p < 0,05$ ) aunque el riesgo no se mantenía al ajustar por edad gestacional.

El número de casos de retinopatías graves (estadio  $\geq 3$ ) fue de 4, tres de los cuales se produjeron en pacientes que padecieron sepsis.

TABLA 13. MORBILIDAD ASOCIADA\_RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD

Variable	Sepsis de inicio tardío				
		NO N (%)	SI N (%)	OR ajustado (95% CI)	p
		125 (69)	57 (31)		
ROP	NO	117 (74)	41 (26)		
	SI	8 (33)	16 (67)	2,75 (1,005-7,49)	p: 0,049*

N: número de casos

OR (con intervalo de confianza del 95%) y valor de p para modelo de regresión logística con la variable sepsis de inicio tardío, ajustados por edad gestacional

\*Estadísticamente significativo

### 1.5.3 Displasia broncopulmonar

En 195 pacientes se pudo diagnosticar la presencia o ausencia de displasia broncopulmonar. De ellos, 147 pacientes no cumplían los criterios de DBP (Jobe & Bancalari. 2001) y de los 48 restantes 26 fueron dados de alta con oxígeno domiciliario.

De los pacientes que no presentaron sepsis un 11,7% de los pacientes desarrolló frente a 55,2% en el caso de los pacientes con sepsis ( $p < 0,001$ ). En el ajuste por edad gestacional se siguió manteniendo la asociación.

También se asoció el antecedente de sepsis con las necesidad de oxígeno domiciliario. De los 26 pacientes que lo precisaron, un 73 % de los casos tuvieron el antecedente de sepsis frente al 27% que no lo tuvieron ( $p < 0,01$ ).

TABLA 14. MORBILIDAD ASOCIADA\_DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Variable	Sepsis de inicio tardío				
		NO N (%)	SI N (%)	OR ajustado (95% CI)	p
		125 (69)	57 (31)		
DBP	NO	121 (82)	26 (18)		
	Grado I	9 (41)	13 (59)	3,30 (1,07-10,18)	0,038*
	Grado II	3 (27)	8 (73)	7,27 (1,66-31,8)	0,008*
	Grado III	4 (27)	11 (73)	7,12 (1,91-26,55)	0,003*

N: número de casos

OR (con intervalo de confianza del 95%) y valor de p para modelo de regresión logística con la variable sepsis de inicio tardío, ajustados por edad gestacional

\*Estadísticamente significativo

### 1.5.4 Ductus arterioso persistente

Se evaluó la presencia de ductus en los 222 pacientes del estudio. En 137 pacientes no se encontró ductus significativo. En tasa bruta, el 64,2% de los pacientes que presentaron al menos un episodio de sepsis tuvo ductus significativo, frente al 27,1% de los pacientes que no presentaron sepsis ( $p < 0,01$ ). Cuando se ajustaron los datos para edad gestacional se mantuvo la asociación.

**TABLA 15. MORBILIDAD ASOCIADA\_DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE**

Variable	Sepsis de inicio tardío				
		NO N (%)	SI N (%)	OR ajustado (95% CI)	p
		125 (69)	67 (31)		
DAP	NO	113 (82)	24 (18)		
	SI	42 (49)	43 (51)	2,25 (1,15-5,0)	0,019*

N: número de casos

OR (con intervalo de confianza del 95%) y valor de p para modelo de regresión logística con la variable sepsis de inicio tardío, ajustados por edad gestacional

\*Estadísticamente significativo

De los pacientes diagnosticados de ductus significativo, 8 no recibieron tratamiento y 12 de ellos precisaron ligadura quirúrgica (4 en el grupo de pacientes sin sepsis, 8 en el grupo de pacientes con sepsis).

La asociación también se mantuvo si solo se hubiera valorado la necesidad o no de tratamiento.

**TABLA 16. MORBILIDAD ASOCIADA\_DAP\_PACIENTES QUE PRECISARON TRATAMIENTO**

Variable	Sepsis de inicio tardío				
		NO N (%)	SI N (%)	OR ajustado (95% CI)	p
		125 (69)	57 (31)		
DAP_tratamiento	NO	119 (82)	26 (18)		
	SI	36 (47)	41 (53)	2,75 (1,34-5,63)	0,006*

N: número de casos

OR (con intervalo de confianza del 95%) y valor de p para modelo de regresión logística con la variable sepsis de inicio tardío, ajustados por edad gestacional

\*Estadísticamente significativo

### 1.5.5 Enterocolitis necrotizante

Hubo 21 pacientes diagnosticados de NEC en el periodo de estudio. 2 de ellos tuvieron 2 episodios. 3 pacientes presentaron un hemocultivo positivo simultáneamente a la presentación de la enterocolitis. La edad media de la primera enterocolitis fue de  $14,8 \pm 0,9$  días.

No se observó, en el análisis univariado, asociación entre NEC y sepsis de inicio tardío.

**TABLA 17. MORBILIDAD ASOCIADA\_ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE**

Variable	Sepsis de inicio tardío				
		NO N (%)	SI N (%)	OR ajustado (95% CI)	p
		155 (70)	67 (30)		
NEC	NO	143 (71)	58 (29)		p: 0,97
	SI	12 (57)	9 (43)	1,02 (0,83-2,72)	

N: número de casos

OR (con intervalo de confianza del 95%) y valor de p para modelo de regresión logística con la variable sepsis de inicio tardío, ajustados por edad gestacional

Además se produjeron 5 episodios de perforación intestinal espontánea, no diagnosticados de NEC, uno de los cuales presentó un hemocultivo positivo coincidiendo con el episodio de perforación.

Si se hubieran considerado como episodios de enterocolitis necrotizante, la edad media hubiera sido de  $13 \pm 0,9$  días. Tampoco se hubiera encontrado asociación con sepsis de inicio tardío.

**TABLA 18. MORBILIDAD ASOCIADA\_NEC Y PERFORACIÓN**

Variable	Sepsis de inicio tardío				
		NO N (%)	SI N (%)	OR ajustado (95% CI)	p
		155 (70)	67 (30)		
NEC+ perforación	NO	140 (71)	56 (29)		p: 0,184
	SI	15 (58)	11 (42)	1,18 (0,87-3,01)	

N: número de casos

OR (con intervalo de confianza del 95%) y valor de p para modelo de regresión logística con la variable sepsis de inicio tardío, ajustados por edad gestacional

### 1.5.6 Patología neurológica

61 pacientes presentaron hemorragia intraventricular (HIV) durante el periodo del estudio. Hubo 44 pacientes que presentaron grados leves (I o II) y 17 que presentaron formas graves (III o IV). En el análisis univariado si hubo asociación entre HIV y sepsis de inicio tardío, pero al ajustar por edad gestacional se pierde la asociación.

Se diagnosticaron 13 casos de leucomalacia periventricular (LMPV), siete de ellos con forma quística. No se encontró asociación con sepsis de inicio tardío.

TABLA 19. MORBILIDAD ASOCIADA. PATOLOGÍA NEUROLÓGICA

Variable	Sepsis de inicio tardío				
		NO N (%)	SI N (%)	OR ajustado (95% CI)	p
		125 (69)	57 (31)		
HIV	NO	122 (76)	39 (24)		
	SI	33 (54)	28 (46)	1,69 (0,85-3,35)	0,135
LMPV	NO	149	60		
	SI	6	7		0,055 <sup>2</sup>

N: número de casos

OR (con intervalo de confianza del 95%) y valor de p para modelo de regresión logística con la variable sepsis de inicio tardío, ajustados por edad gestacional

<sup>2</sup> No se realizó ajuste por edad gestacional para LMPV por escaso tamaño muestral

### 1.5.7 Crecimiento

Se estudió la evolución de peso de los pacientes del estudio. Las variables que se valoraron para ello fue el peso al nacimiento y al alta y la presencia de bajo peso para edad gestacional y un peso por debajo del percentil 10 al alta.

112 pacientes presentaban, en el momento del alta, bajo peso para su edad postconcepcional. Al analizar exclusivamente la presencia de bajo peso al alta, se observó que existía asociación entre esta variable y el antecedente de sepsis de inicio tardío.

TABLA 20. MORBILIDAD ASOCIADA. CRECIMIENTO

Variable	Bajo peso al alta				
		SI N (%)	NO N (%)	OR ajustado (95% CI)	p
BPEG ingreso	SEPSIS				
SI	NO	33 (97)	1 (3)		
	SI	6 (86)	1 (14)	0,69 (0,01-45,54)	0,863
NO	NO	37 (31)	84 (69)		
	SI	36 (60)	24 (40)	3,77 (1,86-7,67)	0,000*

N: número de casos

OR (con intervalo de confianza del 95%) y valor de p para modelo de regresión logística con la variable sepsis de inicio tardío, ajustados por edad gestacional

\*Estadísticamente significativo

Para completar la valoración se ajustó el peso al alta. Para ello se utilizó como referencia la presencia o ausencia de bajo peso al nacimiento. Se encontró que en los pacientes que tenían bajo peso al nacimiento prácticamente no se alteraba el resultado y persistían con bajo peso en

el momento del alta, pero en aquellos pacientes que ingresaron con peso normal para su edad gestacional la presencia de sepsis se relacionaba con bajo peso en el momento del alta (60 % en el grupo de sepsis frente a 31 % en el grupo de no sepsis,  $p < 0,001$ ).

**TABLA 21. MORBILIDAD ASOCIADA. RELACIÓN CON OTRAS MORBILIDADES DEL RNMBP**

BPEG ingreso	N	SEPSIS	N	BPEG alta		%DBP	%ROP	%DAP
SI	41	SI	7	SI	6	50%	33%	50%
				NO	1	0%	0%	0%
		NO	34	SI	33	6%	6%	9%
				NO	1	100%	100%	100%
NO	181	SI	60	SI	36	64%	33%	72%
				NO	24	25%	13%	58%
		NO	121	SI	37	14%	3%	30%
				NO	84	11%	6%	33%

*N: Nº pacientes*

Esos pacientes presentaban un aumento de displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro y ductus arterioso cuando se comparaba con los grupos.



## 2 ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

Un total de 310 hemocultivos fueron recogidos a partir del tercer día de vida en los pacientes del estudio. Se recogieron 1 o más hemocultivos a 133 pacientes (59,9 %) después del tercer día de vida. De ellos un 47,4 % tenían un hemocultivo, el 22,6 % tenían 2 y un 12 % tenían 5 o más hemocultivos. El máximo de hemocultivos que se obtuvo de un paciente fue de 17.

De los 310 hemocultivos, 100 fueron positivos (32,3 %). Hubo 67 pacientes (30,2 % de los pacientes estudiados) con hemocultivos positivos.

Tres de los pacientes con hemocultivos positivos, aunque fueron tratados, se han considerado contaminantes en la revisión: dos de ellos por presentar 2 cepas de *S. CoN* con distinta sensibilidad en el antibiograma y otro por presentar un germen (*S. Mitis*) que es un contaminante habitual de la piel. Otras 13 muestras fueron consideradas contaminantes por el personal médico que atendía al paciente y no se trataron.

Además, se consideraron como sepsis de inicio tardío siete casos con urocultivo positivo, recogido por sondaje, para *Candida sp* y que presentaron clínica compatible con infección.

Por lo tanto, en el periodo de estudio, se contabilizaron un total de 67 pacientes que presentaron 92 episodios de sepsis confirmada microbiológicamente por lo que **tasa de infección nosocomial fue de 30,2%** y la tasa de sepsis (definida como episodios de sepsis dividido por el número de pacientes del estudio) fue de 41,4 %.

De los pacientes con sepsis confirmada, 47 tuvieron un solo episodio de sepsis (70,1 %), 17 tuvieron dos episodios (25,4 %) y 3 pacientes tuvieron 3 o más episodios. El máximo de episodios de sepsis por paciente fue de 5.

Hubo 11 pacientes con cultivos de LCR positivos. En 4 ocasiones se consideraron muestras contaminadas y no recibieron tratamiento. En los otros casos, 2 de ellas fueron por *E. Faecalis* y las demás fueron causadas por distintas cepas de *S. CoN*, en uno de las cuales el germen aislado en LCR era distinto al germen encontrado en hemocultivo.

En otras 125 ocasiones los pacientes recibieron 5 o más días de antibióticos. Estas situaciones fueron las siguientes:

- Pacientes con NEC. Hubo un total de 21 pacientes afectados que sufrieron 23 episodios de NEC (2 pacientes presentaron 2 cuadros) en el periodo estudiado. Del total de pacientes 18 se presentaron en el primer periodo del estudio (años 2007 y 2008). Los 2 pacientes con 2 episodios también nacieron en la primera mitad del estudio.

- 9 de los pacientes diagnosticados de NEC tuvieron al menos un episodio de sepsis de inicio tardío confirmada. 3 de ellos presentaron, simultáneamente al diagnóstico de NEC, un hemocultivo positivo (17,4 % de los episodios de NEC)
- Pacientes con perforación intestinal espontánea, no diagnosticados de NEC. Hubo un total de 5 pacientes diagnosticados, 4 de ellos en los 2 primeros años del estudio. Uno de ellos presento un hemocultivo positivo coincidiendo con el episodio y otro una sepsis confirmada posteriormente.
- 3 episodios de ITU, sin hemocultivo positivo.
- 2 pacientes recibieron ciclos prolongados de antibióticos después de cirugías de cierre de ostomía.
- 1 paciente fue tratado un ciclo prolongado de vancomicina y posteriormente linezolid como profilaxis en una derivación ventricular por una hidrocefalia posthemorrágica. No se produjeron aumentos de reactantes y, coincidiendo con el aislamiento de una cepa de SCoN en LCR que se produjo 23 días después del inicio del tratamiento con vancomicina no se produjo cambio de antibiótico ni cambio en la dosificación de vancomicina. El cambio que se produjo a Linezolid, sucedió cinco días después del primer LCR estéril.
- 95 episodios de sepsis clínicas. Ninguno de estos episodios fue diagnosticado de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) aunque seis de ellos cumplían los criterios de NEO-KISS para su diagnóstico (**Gastmeier et al. 2004**). En este grupo de episodios hay 43 pacientes que no fueron etiquetados de sepsis de inicio tardío confirmada en ningún momento de su ingreso.

Un total de 96 pacientes no recibieron antibióticos relacionados con sepsis de inicio tardío (probada o clínica), **de los cuales 50 no recibieron antibióticos en ningún momento durante su ingreso (un 22,5 % del grupo estudiado)**

La edad media del primer episodio fue de  $15,7 \pm 12,7$  días. La mediana fue de 11 días. La menor edad en el momento del diagnóstico fue de 4 días y la máxima de 62 días.

TABLA 22. EDAD DE INICIO DEL PRIMER EPISODIO (DÍAS)

	Mediana [IQR]	Rango
TODOS	11 [8-15]	4-62
Gramnegativos	25 [9-34]	4-52
Grampositivos	11 [7,75-12,25]	4-62
HONGO	24,5 [15,75-32,5]	12-37
[IQR]: Intervalo intercuartílico Rango: Mínima edad de sepsis - máxima edad de sepsis		

Los factores de riesgo que estaban presentes en el momento del diagnóstico del primer episodio de sepsis se señalan en la Tabla 23.

Señalar que, aunque solo 25 de los pacientes recibieron tratamiento antibiótico el día previo al diagnóstico de sepsis, 54 (80,6 %) habían recibido tratamiento en algún momento previo al diagnóstico

TABLA 23. PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO EN PRIMER EPISODIO DE SEPSIS

FACTOR DE RIESGO	N	%
PICC	53	79,1
Catéter umbilical	10	14,9
Nutrición parenteral	59	88,1
Lípidos intravenosos	56	83,6
Antibióticos	25	37,3
Antibióticos previos al parto	29	43,3
V Mecánica Invasiva	24	35,8
V. Mecánica no invasiva	27	40,3
Antiácidos	11	16,4
Cirugía previa	8	11,9

N: Número de pacientes que presentaban el factor de riesgo

% Porcentaje sobre el total de pacientes con primer episodio de sepsis de inicio tardío

El germen más frecuentemente aislado en el primer episodio de sepsis fue *S. Epidermidis* (39 aislamientos que representan el 58,2 % de los casos). Si contamos el total de SCoN, el porcentaje llegaría al 65,7 % de los primeros episodios.

*E. Coli* y *E. Cloacae* fueron los gramnegativos más frecuentemente aislados.

Dentro de los hongos, el germen aislado con mayor frecuencia fue *Candida Parapsilosis*. Es interesante señalar que mientras que en el total de primeros episodios solo el 9 % es debido a hongos, si nos fijamos en el antecedente de cirugía previa, 3 de los 8 pacientes con el antecedente presentan una sepsis secundaria a hongo como primer episodio de sepsis.

Los gérmenes aislados en el primer episodio fueron los siguientes:

**TABLA 24. GÉRMESES PRIMER EPISODIO DE SEPSIS**

GERMEN	N	%
GRAMPOSITIVOS	48	71,6
<i>S. Epidermidis</i>	39	
Otros SCoN	5	
<i>E. Faecalis</i>	3	
<i>S. Aureus</i>	1	
GRAMNEGATIVOS	13	19,4
<i>E. Coli</i>	4	
<i>E. Cloacae</i>	4	
<i>K. Pneumoniae</i>	3	
<i>K. Oxytoca</i>	1	
<i>Serratia Liquefaciens</i>	1	
HONGOS	6	9
<i>Candida Parapsilosis</i>	4	
<i>Candida Albicans</i>	2	

N número de casos

% Porcentaje sobre el total de primeros episodios

Si estudiamos todas las sepsis, disminuye el porcentaje de grampositivos, a costa principalmente de aumentar la presencia de hongos. De los pacientes diagnosticados de sepsis por hongos, el 50 % fueron diagnosticados por la presencia en urocultivo recogido por sondaje de *Candida sp.*

Al igual que en el primer episodio de sepsis se observa que las sepsis debidas a gérmenes grampositivos se suelen producir a una edad inferior a la de los otros gérmenes.

**TABLA 25. EDAD DE INICIO DE TODOS LOS EPISODIO DE SEPSIS**

	Mediana [IQR]	Rango
TODOS	14 [9-34,25]	4-183
Grampositivos	12 [8-16]	4-89
Gramnegativos	34 [12-43]	4-183
HONGO	33 [19,25-48]	12-112

No se aislaron gérmenes productores de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en el estudio. Entre los hongos, no hubo cepas con sensibilidad disminuida a ninguno de los antifúngicos habituales.

TABLA 26. GÉRMENES TOTAL EPISODIOS DE SEPSIS

GERMEN	N	%	Mortalidad N ( %) <sup>1</sup>
<u>GRAMPOSITIVOS</u>	59	64,1	3 (1,8)
<i>S. Epidermidis</i>	47		2 (0,9)
Otros SCoN	7		
<i>E. Faecalis</i>	3		1
<i>S. Aureus</i>	1		
<i>SGB</i>	1		
<u>GRAMNEGATIVOS</u>	19	20,7	2 (10,5)
<i>E. Coli</i>	5		1
<i>E. Cloacae</i>	5		1
<i>K. Pneumoniae</i>	4		
<i>K. Oxytoca</i>	1		
<i>Serratia Liquefaciens</i>	2		
<i>Serratia Marcescens</i>	2		
<u>HONGOS</u>	14	15,2	1 (7,1)
<i>Candida Parapsilosis</i>	5		1
<i>Candida Albicans</i>	8		
<i>Candida Guillermondii</i>	1		

N: Número de episodios de sepsis de inicio tardío

% Porcentaje sobre el total de sepsis

<sup>1</sup>% sobre nº de infecciones

El grupo estudiado con más detalle, que fue el de *S. Epidermidis*, presentó resistencia a oxacilina en todas las cepas aisladas responsables de sepsis. En el grupo de SCoN una de las cepas fue sensible a oxacilina.

TABLA 27. SENSIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS

	<i>S. Epidermidis</i> % (N)	SCoN % (N)	<i>E. Coli</i> % (N)	<i>E. Cloacae</i> % (N)	<i>K. Pneumoniae</i> % (N)
<b>Cotrimoxazol</b>	92,5 (40)	87,5 (8)	50 (4)	66,7 (3)	75 (4)
<b>Ampicilina</b>			0 (4)	0 (4)	0 (4)
<b>Oxacilina</b>	0 (46)	12,5 (8)			
<b>Vancomicina</b>	97,8 (46)	100 (8)			
<b>Teicoplanina</b>	100 (27)	100 (6)			
<b>Tigeciclina</b>	100 (21)	100 (6)			100 (2)
<b>Levofloxacino</b>	64,3 (14)	100 (4)			
<b>Clindamicina</b>	28,6 (14)	50 (2)			
<b>Eritromicina</b>	6,7 (15)	0 (2)			
<b>Gentamicina</b>	15 (40)	28,6 (7)	100 (5)	100 (5)	50 (4)
<b>Tobramicina</b>			100 (2)	100 (3)	50 (2)

	S. Epidermidis % (N)	SCoN % (N)	E. Coli % (N)	E. Cloacae % (N)	K. Pneumoniae % (N)
<b>Carbapenem</b>				100 (3)	
<b>Ciprofloxacino</b>	54,5 (11)	100 (2)	100 (4)	75 (4)	100 (4)
<b>Amoxicilina-Clavulánico</b>			75 (4)	0 (5)	100 (4)
<b>Cefalosporinas 1ª g</b>			100 (1)	0 (3)	50 (2)
<b>Cefalosporinas 2ª g</b>			100 (1)	0 (3)	66,7 (3)
<b>Cefotaxima</b>			100 (3)	40 (5)	66,7 (3)

%: Porcentaje de muestras sensibles al antibiótico  
 (N) número de muestras en las que se realizó la determinación

De todas las cepas de S. Epidermidis aisladas, una de ellas presentaba una sensibilidad disminuida (CMI=2) a vancomicina y el resto era sensible a este antibiótico.

En la Tabla 28 se muestran los datos de tratamiento.

**TABLA 28. DURACIÓN DE TRATAMIENTO (DÍAS)**

	Media $\pm$ DS	Mediana [IQR]	Rango
<b>TOTAL</b>	16,1 $\pm$ 10,3	13,5 [10-21]	1-80
Grampositivos	14,4 $\pm$ 7,4	11 [10-17,5]	1-35
Gramnegativos	14,9 $\pm$ 7,4	14 [11-19,5]	1-28
<b>HONGO</b>	25,2 $\pm$ 17,8	21 [18-29]	7-80

DS: Desviación estándar  
 [IQR]: Rango intercuartílico

No existe prácticamente diferencia en la duración del tratamiento entre gérmenes grampositivos y gramnegativos, mientras que la duración del tratamiento de los hongos, como era de esperar, es bastante más prolongada.

El fármaco más utilizado en el tratamiento del primer episodio de sepsis confirmada fue vancomicina (56 casos, 83,6 % de los episodios) con la combinación vancomicina-cefotaxima como el tratamiento empírico inicial más utilizado (68,7 %)

Si se valoran todos los episodios, el antibiótico más utilizado fue vancomicina en 73 de los 92 episodios (79,3 %) y la combinación más frecuentemente utilizada al inicio del cuadro séptico fue vancomicina-cefotaxima (en 56 de los 92 episodios (60,1 %).

El uso de aminoglucósidos fue muy escaso.

En la

Tabla 29 se muestran el número de episodios en los que se utilizó cada antibiótico, el número en los que se inició como tratamiento empírico y el número en los que formaba parte del tratamiento final.

TABLA 29. ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS

	N	% episodios	INICIO DE TTO	FIN DE TTO
Vancomicina	73	79,35%	72	54
Cefotaxima	63	68,48%	56	35
Anfotericina B	27	29,35%	13	15
Meropenem	21	22,83%	10	10
Linezolid	13	14,13%	2	11
Imipenem	11	11,96%	7	9
Teicoplanina	8	8,70%	6	6
Amikacina	3	3,26%	2	1
Micafungina	3	3,26%	0	2
Piperacilina-Tazobactam	2	2,17%	0	1
Otros	15	16,30%	5	9



### 3 COMPARACIÓN ENTRE PACIENTES CON SEPSIS CLÍNICA Y PACIENTES CON SEPSIS CONFIRMADA.

Un total de 41 pacientes presentaron episodios de sepsis clínica, sin presentar en ningún momento un episodio confirmado. Se compararon sus datos con los pacientes que presentaron sepsis confirmada microbiológicamente. Para ello y para no crear factores de confusión se excluyó a los pacientes con diagnóstico de NEC del estudio. Los pacientes con perforación fueron asignados según la definición de sepsis de inicio que se ha seguido en el trabajo: un caso que recibió profilaxis quirúrgica durante 4 días después de la cirugía y no presentó ningún otro episodio infeccioso fue asignado al grupo de pacientes sin tratamiento. Otros dos pacientes no presentaron sepsis microbiológica confirmada y fueron asignados al grupo de pacientes de sepsis clínica y los otros dos fueron asignados al grupo de sepsis confirmada.

No se encontraron diferencias significativas entre ambos tipos de pacientes en cuanto a fallecimiento (aunque haya una tendencia a un menor porcentaje de fallecimientos en el grupo de sepsis confirmada)

**TABLA 30. COMPARACIÓN SEPSIS CLÍNICA\_SEPSIS CONFIRMADA**

Variable		Fallecimiento			
		Si N (%)	NO N (%)	OR ajustado (95% CI)	p
Tipo de sepsis	Sepsis clínica	34 (79)	9 (21)		
	Sepsis	50 (86)	14 (8)	0,59 (0,2-1,7)	p: 0,33
		ROP			
Tipo de sepsis	Sepsis clínica	28 (87)	4 (13)		
	Sepsis	36 (75)	12 (25)	2,31 (0,7-8,2)	p: 0,171
		DAP			
Tipo de sepsis	Sepsis clínica	25 (58)	18 (42)		
	Sepsis	36 (62)	22 (38)	1,2 (0,5-3,1)	p: 0,690
		HIV			
Tipo de sepsis	Sepsis clínica	29 (67)	14 (33)		
	Sepsis	34 (59)	24 (41)	1,46 (0,6-3,4)	p: 0,366
		DBP			
Tipo de sepsis	Sepsis clínica	21 (64)	12 (36)		
	Sepsis	24 (47)	27 (53)	2,5 (0,9-7,1)	p: 0,137

Tampoco se encontraron diferencias en las variables de morbilidad aunque, exceptuando el DAP, en todas ellas había una tendencia hacia una mayor incidencia en los pacientes con sepsis

confirmada. En el caso de DBP se valoraron los distintos grados de DBP y no se encontró asociación, aunque siempre con una tendencia a una mayor incidencia en pacientes con sepsis confirmada.

Hubo diferencias entre ambos grupos en el consumo de antibióticos, con un mayor consumo total de antibióticos en los pacientes diagnosticados de sepsis confirmada frente a los pacientes de sepsis clínica. La diferencia persiste, pero disminuye, al ajustar el consumo por episodios de antibióticos. En el consumo por episodio no hubo significación estadística.

**TABLA 31. CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS**

	N pacientes	Media $\pm$ DS	Mediana [IQR]
Días de antibiótico por paciente	43	16,2 $\pm$ 14,7	11 [8-17,5]
	58	28,7 $\pm$ 27,4	24 [11-34,25]
	N episodios		
Días de antibiótico por episodio	57	11,2 $\pm$ 5	11 [8-14]
	111	14,4 $\pm$ 6,5	14 [10,25-18]

*N Pacientes: Número de pacientes*

*N Episodios: Número de episodios en los que se pauto antibióticos*

*DS: Desviación estándar*

*[IQR] Desviación intercuartílica*

## 4 COMPARACIÓN ENTRE LOS DOS PERIODOS DE ESTUDIO

Uno de los objetivos de esta tesis es comparar y valorar si se produjo algún cambio en el patrón de la sepsis en relación a las progresivas mejoras en el manejo del gran prematuro. Para poder realizar esta comparación, se evaluaron los distintos factores de riesgo, mortalidad y morbilidades asociadas así como el análisis microbiológico.

El grupo de pacientes se dividió en 2: El primero incluía los pacientes nacidos en los años 2007 y 2008 con 122 pacientes. El segundo incluía a los pacientes nacidos en 2012 y 2013 con 100 pacientes.

**TABLA 32. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES POR GRUPOS DE AÑOS**

EG	N	Media $\pm$ DS	Mediana [IQR]	Peso	N	Media $\pm$ DS	Mediana [IQR]
2007-2008							
< 25 s	10	649,4 $\pm$ 75,9	662,5 [616,25-695]	$\leq$ 750	20	176,7 $\pm$ 12,2	173 [168-186,25]
25-28 s	58	990,6 $\pm$ 208,8	965 [845-1157,5]	751-1000	27	189,4 $\pm$ 12,5	188 [182-191]
29-32 s	40	1305,8 $\pm$ 185,8	1375,5 [1196,3- 1426,3]	1001-1250	29	202,9 $\pm$ 15,3	198 [191-213]
$\geq$ 33 s	14	1319,6 $\pm$ 145,2	1347,5 [1250-1410]	>1250	46	216,8 $\pm$ 15,4	213,5 [205,5-225]
2012-2013							
< 25 s	5	616 $\pm$ 82	600 [590-690]	$\leq$ 750	13	178,2 $\pm$ 9,2	175 [173-185]
25-28 s	34	936,6 $\pm$ 190,7	942,5 [785-1013,8]	751-1000	19	194,1 $\pm$ 20,2	187 [184,5-193,5]
29-32 s	53	1304,2 $\pm$ 171,4	1355 [1183-1450]	1001-1250	26	211 $\pm$ 15,9	210 [200,5-221,3]
$\geq$ 33 s	8	1246 $\pm$ 183,9	1249,5 [1107,5-1340]	>1250	42	216,6 $\pm$ 10,6	216 [209,5-222]

N: Número de pacientes

DS: Desviación estándar

[IQR]Intervalo intercuartílico

### 4.1 ANTECEDENTES MATERNOS

Entre los antecedentes maternos, hubo diferencias significativas en el análisis univariado en la presencia de recién nacidos procedentes de embarazos múltiples o FIV, que aumentaron en el grupo 2012-2013. También aumentó el uso de esteroides previos al parto. Sin embargo, cuando estas variables se ajustaron por edad gestacional, solo hubo diferencias en la presencia de FIV en probable relación con la puesta en marcha de la Unidad de Reproducción Asistida en HCSC. No hubo diferencias en tipo de parto ni en uso de antibioterapia preparto

## 4.2 HISTORIA NEONATAL

No hubo diferencias en la proporción entre hombres y mujeres en el estudio, ni en la composición de ambos grupos si se valora el peso del recién nacido. Tampoco hubo diferencias en la incidencia de pacientes con bajo peso al nacimiento.

El grupo de 2007-2008 contaba con un mayor porcentaje de pacientes menores de 25 semanas (8,2 % frente a 5 %) y en los pacientes entre 25 y 28 semanas (47,5 % frente a 34 %, p: 0,026)

## 4.3 ALIMENTACIÓN

Se encontraron diferencias en varios aspectos de la nutrición.

La edad de inicio de nutrición enteral se retrasó en el grupo 2012-2013. No hubo diferencias en la edad a la que se alcanzaba la nutrición enteral completa. Se produjo un aumento de la lactancia materna como leche de inicio y un menor consumo de antiácidos.

**TABLA 33. COMPARACIÓN 2007-2008/2012-2013. ALIMENTACIÓN**

Variable		2007-2008	2012-2013	$\chi^2$
		N (%)	N (%)	
Tipo de leche de inicio	Materna	12 (10)	85 (85)	p: 0,000*
	Artificial	92 (75)	8 (8)	
	Mixta	18 (15)	7 (7)	
Edad de inicio de nutrición enteral	0-1 d	81 (66)	26 (27)	p: 0,000*
	2-3 d	25 (21)	53 (54)	
	> 3 d	16 (13)	19 (19)	
Edad de nutrición enteral completa	0-10 d	35 (32)	25 (28)	p: 0,356
	11-20	49 (45)	49 (54)	
	>20	26 (24)	16 (18)	
Antiácidos	Si	65 (53)	78 (78)	p: 0,000*
	NO	57 (47)	22 (22)	

N: Número de pacientes

$\chi^2$ : Chi-cuadrado

\* Estadísticamente significativo

## 4.4 VARIABLES ASOCIADAS

No hubo diferencias en el uso de catéteres umbilicales entre los dos periodos de estudio. Si se encontró una menor duración de catéteres centrales y del uso de nutrición parenteral en los años 2012 y 2013.

TABLA 34. COMPARACIÓN 2007-2008/2012-2013. VARIABLES ASOCIADAS

VARIABLE		2007-2008	2012-2013	$\chi^2$
		N (%)	N (%)	
Nutrición parenteral	0-7 d	20 (16)	6 (6)	p: 0,000*
	8-14 d	41 (34)	60 (60)	
	> 14 d	61 (50)	34 (34)	
Lípidos intravenosos	0-7 d	28 (23)	9 (9)	p: 0,000*
	8-14 d	42 (34)	60 (60)	
	>14 d	52 (43)	31 (31)	
Catéter venoso central <sup>1</sup>	0-7 d	16 (13)	7 (7)	p: 0,016*
	8-14 d	42 (34)	53 (53)	
	> 14 d	64 (53)	40 (40)	
Ventilación mecánica invasiva <sup>2</sup>	0 d	48 (39)	54 (54)	p: 0,171
	1-7 d	39 (32)	22 (22)	
	8-14 d	10 (8)	7 (7)	
	> 14 d	25 (21)	17 (17)	

N: Número de pacientes

 $\chi^2$ : Chi-cuadrado

\* Estadísticamente significativo

<sup>1</sup> Días de PICC, catéter venoso central y catéter venoso umbilical<sup>2</sup> Días de ventilación mecánica convencional y VAFO

Durante los años 2012-2013 hubo un menor número de pacientes que precisaron ventilación mecánica (diferencia estadísticamente significativa).

TABLA 35. COMPARACIÓN 2007-2008/2012-2013. VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA

VARIABLE		2007-2008	2012-2013	$\chi^2$
		N (%)	N (%)	
Ventilación mecánica	NO	48 (39,3)	54 (54)	p: 0,029*
	SI	74 (60,7)	46 (46)	

N: Número de pacientes

 $\chi^2$ : Chi-cuadrado

\* Estadísticamente significativo

#### 4.5 INCIDENCIA DE SEPSIS

No hubo cambios en la incidencia de sepsis ni en el número de episodios por paciente, pese a las variaciones encontradas en los factores de riesgo (Tabla 36)

TABLA 36. COMPARACIÓN 2007-2008/2012-2013. INCIDENCIA DE SEPSIS

VARIABLE		2007-2008	2012-	$\chi^2$
		N (%)	N (%)	
Sepsis	NO	86 (70)	69 (69)	p: 0,810
	SI	36 (30)	31 (31)	
Episodios por paciente	1	27 (75)	20 (65)	p: 0,586
	2	8 (22)	9 (29)	
	≥ 3	1 (3)	2 (6)	
Germen	Grampositivo	26 (56)	33 (72)	p: 0,586
	Gramnegativo	15 (33)	4 (9)	
	HONGO	5 (11)	9 (19)	

N: Número de pacientes  
 $\chi^2$ : Chi-cuadrado

Hubo diferencias en los gérmenes responsables de sepsis. En los años 2012 y 2013 aumentó la incidencia de sepsis por grampositivos y hongos, y descendió el número de sepsis por gramnegativos.

Al analizar la incidencia de sepsis confirmada entre ambos periodos, se encontró que había un incremento, no significativo, en la incidencia de sepsis de inicio tardío en menores de 28 semanas de edad gestacional en los años 2012-2013 y que este incremento también se mantenía cuando se valoraban pacientes con peso al nacimiento inferior a 1000 g.

TABLA 37. COMPARACIÓN 2007-2008/2012-2013. INCIDENCIA DE SEPSIS SEGÚN EDAD GESTACIONAL

VARIABLE			Sepsis de inicio tardío			
			NO N (%)	SI N (%)	OR ajustado (95% CI)	p
Edad gestacional	≤ 28 s	2007-2008	41 (60)	27 (40)	1,97	p: 0,097
		2012-2013	17 (44)	22 (56)	[0.89-4.37]	
	> 28 s	2007-2008	45 (83)	9 (17)	0,87	p: 0,778
		2012-2013	52 (85)	9 (15)	[0.32-2.37]	
N: número de casos OR (con intervalo de confianza del 95%) y valor de p para modelo de regresión logística con la variable sepsis de inicio tardío, ajustados por edad gestacional						
Peso	≤ 1000 g	2007-2008	26 (55)	21 (45)	2,17	p: 0,097
		2012-2013	12 (36)	21 (64)	[0.87-5.4]	
	> 1000 g	2007-2008	60 (80)	15 (20)	0,7	p: 0,429
		2012-2013	57 (85)	10 (15)	[0.29-1.7]	
N: número de casos OR (con intervalo de confianza del 95%) y valor de p para modelo de regresión logística con la variable sepsis de inicio tardío, ajustados por edad gestacional						

#### 4.6 COMPARACIÓN DE MORBIMORTALIDAD

Se estudió la incidencia de mortalidad y morbilidad entre los dos periodos estudiados. No existen prácticamente diferencias entre ambos años, salvo la mayor incidencia de ROP.

**TABLA 38. COMPARACIÓN 2007-2008/2012-2013. MORBIMORTALIDAD**

VARIABLE		2007-2008	2012-2013	OR ajustado (95% CI)	p
		N (%)	N (%)		
Fallecimiento	NO	107 (88)	89 (89)		
	SI	15 (12)	11 (11)	1,185 (0,50-2,83)	p: 0,701
ROP	NO	93 (91)	65 (81)		
	SI	9 (9)	15 (19)	3,77 (1,45-9,85)	p: 0,007*
DAP	NO	71 (58)	66 (66)		
	SI	51 (42)	34 (34)	1,109 (0,56-2,20)	p: 0,765
HIV	NO	81 (66)	80 (80)		
	SI	41 (34)	20 (20)	0,58 (0,3-1,10)	p: 0,096
DBP	NO	78 (74)	69 (77)		
	SI	27 (26)	21 (23)	1,665 (0,733-3,78)	p: 0,223

N: número de casos

OR (con intervalo de confianza del 95%) y valor de p para modelo de regresión logística con la variable sepsis de inicio tardío, ajustados por edad gestacional

\* Estadísticamente significativo

Se objetivó un aumento de la incidencia total de ROP, que se mantuvo con el ajuste por edad gestacional (OR 3,773, 95 % CI 1,45-9,85, p: 0,007).

## **VI. DISCUSIÓN**



Cada año nacen aproximadamente 15 millones de recién nacidos pretérmino, lo que representa un 11 % del total, con una amplia variabilidad mundial (desde un 5 % a un 18 %).

En los países subdesarrollados muchos de esos RNPT fallecerán por falta de atención médica de calidad, mientras que en los países del primer mundo supone la primera causa de mortalidad infantil (**Stoll et al. 2015**).

En estudios recientes (**Lau et al. 2013**) se ha observado un estancamiento en las tasas brutas de mortalidad infantil y neonatal, pero ello ha sido debido principalmente a un aumento en el número de grandes prematuros que nacen, lo que unido a su alta mortalidad impide el descenso. Sin embargo, cuando se analizaron las tasas ajustadas por edad gestacional y por peso sí se observó un descenso continuo.

Alrededor de un 15 % de los RNPT van a ser menores de 32 semanas de edad gestacional (**Blencowe et al. 2012**) que presentan un riesgo elevado de morbilidad. Además de su propia inmadurez, distintos factores pueden asociarse a esa inmadurez. Uno de los factores que más contribuyen al elevado riesgo son las infecciones, tanto las sepsis de inicio precoz que aparecen en las primeras 72 horas de vida y que, aunque son poco frecuentes, tienen una alta mortalidad entre los RNMBP, como las sepsis de inicio tardío, que aparecen después de las 72 horas de vida y que tienen una mayor prevalencia, con una menor mortalidad.

En la serie que se ha evaluado, se recogieron los datos de los 222 pacientes ingresados en el Hospital Clínico San Carlos en los años 2007, 2008, 2012 y 2013 y que sobrevivieron después del tercer día de vida.

Al evaluar los antecedentes maternos de los pacientes, no se encontró asociación, al ajustarlo por edad gestacional, entre sepsis de inicio tardío y embarazo múltiple, FIV, tipo de parto, antibióticos preparto o corticoides prenatales, datos similares a los encontrados en otras publicaciones (**Stoll et al. 2002, Hornik et al. 2012, Lee et al. 2015**). Tampoco se encontró asociación con la aparición de ningún tipo especial de sepsis de inicio tardío (grampositivo, gramnegativo u hongo) al igual que en otros estudios publicados (**Lim et al. 2012**)

Entre las variables neonatales, no se produjo asociación entre sepsis de inicio tardío y sexo, sepsis de inicio precoz.

No se encontró asociación entre bajo peso al nacimiento (BPEG) y sepsis de inicio tardío. En otras series (**Bartels et al. 2007**) si se encontró la asociación, incluso después de haber ajustado por otros factores de confusión (duración de catéteres, días de ventilación mecánica, etc.). En la

serie estudiada se encontró, en el análisis crudo de los datos, una disminución en la incidencia de sepsis en aquellos pacientes con BPEG (17 % de los pacientes con bajo peso presentaban al menos un episodio de sepsis, frente a 33 % en el grupo de los pacientes sin sepsis,  $p:0,043$ ) asociación que desaparecía al ajustarse por edad gestacional, ya que es mucho más frecuente la presencia de bajo peso para edad gestacional en pacientes con mayor edad gestacional.

Si se produjo asociación, al igual que señalan múltiples estudios (**Stoll et al. 1996, Fanaroff et al. 1998, Stoll et al. 2002, Hornik et al. 2012, Lee et al 2015**) con edad gestacional y con peso al nacimiento.

La incidencia de sepsis varía desde el 80 % en los menores de 25 semanas al 14 % en los mayores de 33 semanas y desde el 70 % en menores de 750 g al 14 % en mayores de 1250 g (**Stoll et al. 2002**). La diferencia es estadísticamente significativa en los tramos de menor edad gestacional y menor peso al nacimiento.

La variación en la incidencia de sepsis se mantiene si ajustamos los datos al tiempo de estancia (Tabla 39).

En la serie del HCSC la tasa de sepsis es bastante superior en cualquier tramo a las publicadas por el NICHD (**Stoll et al. 2002**) o por el KNN (**Lee et al. 2015**).

**TABLA 39. INCIDENCIA DE SEPSIS DE INICIO TARDÍO. PESO AL NACIMIENTO**

		N	N con sepsis (%)	Tasa de sepsis /1000 días <sup>1</sup>
NICHD	<=750 g	1167	499 (42,76)	4,86
HCSC		33	23 (69,7)	8,97
NICHD	751-1000	1494	422 (28,25)	3,58 <sup>1</sup>
HCSC		46	20 (43,48)	5,65
NICHD	1001-1250	1626	250 (15,38)	2,7 <sup>1</sup>
HCSC		55	12 (21,82)	3,59
NICHD	>1250	1928	142 (7,37)	1,87 <sup>1</sup>
HCSC		88	12 (13,64)	3,17

<sup>1</sup>Pacientes con primer episodio de sepsis \*1000 /estancia de todos los pacientes del grupo

N Número de pacientes totales en cada grupo

N con sepsis (%): Número de pacientes con primer episodio de sepsis (% sobre su tramo)

En el análisis de los factores relacionados con la alimentación, se observa que no hay asociación entre el tipo de leche de inicio y la aparición de sepsis.

Si hay asociación, ajustada por edad gestacional, entre edad de inicio de alimentación y edad a la que se alcanzaba la nutrición enteral completa y disminución de la incidencia de sepsis, dato también recogido en las series del NICHD (**Stoll et al 2002, Boghossian et al. 2013**). Probablemente este dato pueda estar influido por la gravedad del paciente en los primeros días de vida, dato

no valorado en este trabajo al no disponer de ninguna escala de gravedad, pero hay datos que demuestran que la nutrición enteral trófica iniciada en los primeros días de vida previene la aparición de sepsis nosocomial, sin aumentar el riesgo de aparición de enterocolitis necrotizante (Flidel-Rimon et al. 2004).

No se encuentra tampoco asociación con el uso de antiácidos, aunque el ajuste con edad gestacional se queda en el límite de la significación (OR 1,87 95 % CI 0,97-3,6, p: 0,063). Aunque un artículo reciente no ha encontrado relación entre el uso de antiácidos y la aparición de sepsis de inicio tardío (Singh et al.2016), la mayoría de autores lo relacionan con sepsis de inicio tardío, enterocolitis e incluso muerte (Terrin et al. 2012). En la serie estudiada, posiblemente, el resultado sea consecuencia de un escaso tamaño muestral.

Las variables de los tratamientos habituales en el manejo de los RNMBP (ventilación mecánica, días de asistencia respiratoria, uso de catéteres intravenosos, nutrición parenteral y lípidos) se asocian todas (o están muy cerca) con aumento de incidencia de sepsis neonatal, como ya está publicado en la mayoría de las series (Stoll et al. 2002, Hornik et al, 2010, Boghossian et al. 2013, Lee et al. 2015, Shah et al. 2015). La asociación se mantiene una vez ajustado por peso al nacimiento o por edad gestacional.

En la serie estudiada no se produce asociación con la duración de los catéteres intravenosos centrales, aunque está cerca de la significación, lo que está relacionado con un pequeño tamaño muestral.

Aunque es difícil comparar por el gran tamaño muestral de otras series, la duración media del uso de catéteres en el HCSC es bastante más alta que en otros centros, especialmente en el manejo de pacientes que no presentaron sepsis durante el ingreso (Tabla 40)

**TABLA 40. DURACIÓN CATÉTERES INTRAVASCULARES CENTRALES**

	N (%sepsis)	NO SEPSIS	SEPSIS	Grampositivo	Gramnegativo
NICHD (Stoll et al. 2002)	6215 (21)	8,5 ± 0,2 <sup>1</sup>	16,4 ± 0,4 <sup>1</sup>		
CNN <sup>a</sup> (Shah et al. 2015)	7509 (14,7)	7 [0,14] <sup>2</sup>		22 [10-38] <sup>2</sup>	24 [12-48] <sup>2</sup>
HCSC	222 (30,9)	15,7± 12,2 <sup>1</sup>	32,3± 26 <sup>1</sup>	23,3 ± 14,2 <sup>1</sup>	
HCSC		13 [10-17] <sup>2</sup>	26 [14-39] <sup>2</sup>	17 [13-30] <sup>2</sup>	31 [24-65] <sup>2</sup>

N (%sepsis): Tamaño de la muestra de cada estudio. (% de pacientes con sepsis)

<sup>1</sup> Media ± DS

<sup>2</sup> Mediana [rango intercuartílico]

<sup>a</sup> En este artículo de la CNN se descartaron a los pacientes con infecciones producidas por virus y hongos. Se clasificaron los pacientes en 3 grupos: pacientes que no tuvieron sepsis tardía, pacientes que solo tuvieron infección por GP y pacientes que tuvieron al menos una infección por GN: en aquellos que tuvieron sepsis por GP y por GN se les clasificó como GN

En la misma línea, un 58 % de los pacientes del estudio de CNN (3735 pacientes) tuvieron un catéter central con una duración inferior a 4 días, mientras que en la serie del HCSC solo 8 pacientes (3,8 de los pacientes de los 211 que no presentaron sepsis por hongos) tuvieron una duración de catéter inferior a 4 días.

Los datos son similares si evaluamos la duración de nutrición parenteral

**TABLA 41. DURACIÓN DE NUTRICIÓN PARENTERAL**

	Pacientes con nutrición parenteral > 7 días			
	No Sepsis N (%) <sup>1</sup>	Sepsis N (%) <sup>1</sup>	GP N (%) <sup>1</sup>	GN N (%) <sup>1</sup>
CNN (Shah et al. 2015)	4062 (63)	1052 (95) <sup>2</sup>	876 (96)	176 (90)
NICHD (Stoll et al. 2002)	3142 (65)	1261 (96)		
HCSC	131 (85)	65 (97)	39 (98)	15 (94)

<sup>1</sup> N (%) Número de pacientes con nutrición parenteral > 7 días (% sobre el total de cada grupo)

<sup>2</sup> No incluidas sepsis por hongos

Al analizar la ventilación mecánica se observa que solo el 15 % de las pacientes que no sufren sepsis y el 54% de los que sí la sufren necesitaron ventilación mecánica invasiva durante más de 7 días, frente al 30 % y 75 %, respectivamente en el caso del NICHD. Sin embargo en ambos casos, la tasa de infección es mayor en la serie del HCSC (19 % frente a 9 % en los pacientes con una duración inferior a 7 días y 61 % frente a 40 % en los que la presentan superior).

Cuando se hace la comparación con CNN, los datos son similares, salvo en la duración de la ventilación mecánica en los pacientes con sepsis por gramnegativos.

**TABLA 42. DURACIÓN DE VENTILACIÓN MECÁNICA**

	No Sepsis	Sepsis	GP	GN
NICHD (Stoll et al. 2002) <sup>1</sup>	11,6±0,26	23,7±0,5		
CNN (Shah et al. 2015) <sup>2</sup>	1 [0-4]		12 [3-33]	15 [4-36]
HCSC <sup>1</sup>	3,9±8	19±21	11,6±15	27,1±24
HCSC <sup>2</sup>	0 [0-4]	9 [2-33]	4,5 [0,8-14]	23 [5-45]

<sup>1</sup> Media ± DS

<sup>2</sup> Mediana [rango intercuartílico]

La incidencia de sepsis de inicio tardío varía entre las distintas series y centros y se sitúa alrededor un 25-30 % con una tasa más elevada entre los pacientes de menor edad gestacional (58 % para pacientes de 22 semanas de edad gestacional frente a 20 % para los recién nacidos

de 28 semanas) y para los de menor peso al nacimiento (40 % para menores de 1000 g, 10 % en pacientes entre 1000 y 1500 g) (**Stoll et al. 2002**).

De los pacientes de la serie del HCSC, 67 de ellos tuvieron al menos un episodio de sepsis confirmada microbiológicamente (30,2 %), tasa superior a la recogida por el Grupo Castrillo que fue del 15,6 % (**López Sastre et al. 2002**) y del 22 % (**Grupo Castrillo, datos no publicados, 2014**) o a la recogida por NICHD del 21 % (**Stoll et al. 2002**) pero recogida en el intervalo de incidencia de ambos estudios (rango NICHD: 11-32%).

**TABLA 43. INCIDENCIA DE SEPSIS. COMPARACIÓN CON GRUPO CASTRILLO**

	Episodios de sepsis /100 ingresos		Episodios de sepsis /1000 días de ingreso	
	CASTRILLO	HCSC	CASTRILLO	HCSC
2007	29,7	22,00	6,4	4,17
2008	33,4	48,61	5,9	7,67
2012	27	48,33	5,3	7,7
2013	28,2	42,50	5,4	7,48

Esta alta incidencia de sepsis de inicio tardío en HCSC en comparación con los otros estudios en parte puede relacionarse con:

- La mayor complejidad del servicio de neonatología del HCSC, clasificado como nivel IIIB (**Rite Garcia et al. 2013**). Los datos del Grupo Castrillo de 2013 hablan de una incidencia del 28,2 % en pacientes menores de 1500 en el estudio global de los 31 centros que aportaron datos, pero el rango de incidencia variaba entre 0 y 70,9 % (con cifras de pacientes entre 2 y 144) lo que habla de la disparidad de los datos y, posiblemente, de los diferentes perfiles de centros que atienden a estos pacientes.
- La gran diferencia con respecto a los estudios arriba mencionados en la duración media de los catéteres intravasculares y nutrición parenteral. Aunque la ventilación mecánica no presenta la misma relación que las otras dos variables, si se observa una mayor incidencia de sepsis independientemente de la duración de la ventilación mecánica invasiva.

## **1 MORBIMORTALIDAD**

La mortalidad de la serie estudiada fue del 11,7 % parecida a la recientemente publicada en un estudio comparativo internacional (**Shah et al. 2016**) e incluso inferior a la referida por la cohorte española en ese estudio que fue del 17 %. La mortalidad asociada a sepsis, 14,9 % de los pacientes, es similar a la encontrada en otros trabajos (**Stoll et al. 2002**). Los pacientes que no presentaron sepsis tuvieron una mortalidad del 10,3 %. No se observó asociación entre ambas variables al ajustar por edad gestacional. Esta ausencia de asociación posiblemente sea debida al pequeño tamaño muestral y a la alta mortalidad de los pacientes de menor edad gestacional en las primeras dos semanas de vida (10 pacientes de edad gestacional  $\leq$  25 semanas fallecieron en ese periodo de tiempo).

Hubo asociación entre el diagnóstico de DAP y DBP y el antecedente de sepsis de origen tardío, mientras que no se encontró asociación al ajustar por edad gestacional en el caso de ROP. Los datos coinciden con lo publicado en la literatura (en el caso de ROP, probablemente la falta de asociación en el ajuste por edad gestacional se deba al pequeño tamaño muestral). Estas morbilidades se asocian a infección en todos los casos por la presencia de factores proinflamatorios presentes en ésta y que favorecen su desarrollo. (**Lee & Dammann. 2012, Adams-Chapman, 2012**) A su vez, la persistencia de un ductus permeable o la necesidad de ventilación en la DBP implican un mayor uso de recursos médicos (catéteres, asistencia respiratoria) que se relacionan con la aparición de sepsis.

No hubo asociación con la patología neurológica del prematuro, aunque si se suele encontrar asociación sobre todo con formas graves de HIV y con leucomalacia quística. En ambos casos, el pequeño tamaño muestral posiblemente justifique la ausencia de asociación.

La enterocolitis necrotizante comparte factores de riesgo con la sepsis de inicio tardío (**Coggins et al. 2015**). La tasa de afectación fue similar a la publicada en la literatura (**Neu & Walker. 2011**). En la serie del HCSC no se ha encontrado, pese a ello, asociación de sepsis de inicio tardío con enterocolitis necrotizante, asociación reflejada en la literatura (**Cole et al. 2012**). En los episodios de enterocolitis necrotizante, la tasa de hemocultivos positivos fue baja, incluso en aquellos pacientes que fallecieron, hallazgo ya citado en la literatura (**Clark et al. 2012, Bizarro et al. 2014**)

Es interesante la relación entre el peso al nacimiento y la presencia o ausencia de bajo peso en el momento del alta, ajustado por edad postconcepcional. Es conocido, que un alto porcentaje de RNMBP no van a conseguir alcanzar un peso por encima del percentil 10 en el momento del alta **(Stoll et al. 2004)** y que en ello influyen factores prenatales y morbilidades que sufren los pacientes durante su estancia **(Griffin et al. 2016)**. En la serie estudiada, los pacientes con bajo peso al nacimiento no recuperaban peso durante su estancia en el servicio de neonatología, mientras que aquellos con peso adecuado para edad gestacional al nacimiento presentaban un empeoramiento ponderal en todo el grupo, pero estadísticamente significativo para los pacientes que presentaban sepsis de inicio tardío, significación que se mantiene una vez ajustada por edad gestacional **(Stoll et al. 2004)**

En la Tabla 21 se observa como los pacientes que no presentaron bajo peso al nacimiento (que suelen ser de pacientes de menor edad gestacional) y que presentan sepsis tienen una mayor incidencia de bajo peso en el momento del alta y que ello se asocia con una mayor incidencia de displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro y ductus arterioso persistente en este grupo, lo que posiblemente implique que los factores proinflamatorios presentes en la sepsis, que se relacionan con un aumento en las morbilidades típicas del prematuro, también jueguen un papel importante en el menor crecimiento de estos pacientes **(Stoll et al. 2004, Adamps Chapman. 2012)**.

## 2 ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

Al igual que la mayoría de los estudios, (Stoll et al.1996, Stoll et al. 2002; López Sastre et al. 2002, Vegnagno et al. 2011, Hornik et al.2012, Lim et al. 2012, Grisaru-Soen et al. 2012, Shah et al. 2015), SCoN y más específicamente *S. Epidermidis*, es el germen más frecuentemente aislado en este estudio, y los gérmenes grampositivos, en grupo, los responsables del 71 % de los primeros episodios de sepsis en RNMBP.

*S. Epidermidis* fue el responsable principal del primer episodio de sepsis confirmada que se produce en los RNMBP. La edad media del primer episodio fue de  $15,7 \pm 12,7$  días, con diferencias importantes (aunque no significativas por el pequeño número de casos) según fuese el germen causa (Tabla 22) que difiere de otros publicados en una semana ( $22 \pm 0,5$  d, mediana 17) y donde no se encuentra esa diferencia entre gérmenes. (Stoll et al. 2002) o incluso en algunas series en las que la infección por hongos aparece antes que las de grampositivos (Lim et al. 2012).

Entre los restantes gérmenes, el reparto es similar a lo encontrado en la literatura (Stoll et al. 2002, Boghossian et al. 2013).

Si analizamos el total de los casos de sepsis los datos similares en cuanto a porcentajes de gérmenes y alta incidencia de SCoN y *S. Epidermidis* que lo publicado (Lim et al. 2012, Grisaru-Soen et al. 2012, Shah et al. 2015).

En la serie estudiada hay un mayor número de pacientes que presentan más de un episodio de sepsis durante el ingreso (30 % de los pacientes) frente a otras series, que lo sitúan alrededor del 20 % (López Sastre et al. 2002, Grisaru-Soen et al.2012).

En cuanto a los factores de riesgo presentes en el momento del diagnóstico de sepsis son similares a los publicados por el grupo Castrillo (Grupo Castrillo, datos no publicados. 2014). Analizando el caso de SCoN 55 de los 57 pacientes portaban catéter intravenoso (venoso umbilical o PICC) el día anterior al diagnóstico de sepsis lo que se correlaciona con lo publicado (Kaufman & Fairchild. 2004).

### 2.1 CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

Un total de 122 pacientes (72,5 % de los pacientes) recibieron tratamiento antibiótico durante su ingreso comparado con el 56 % del NICHD (Stoll et al. 2002) o el 87 % del CNN (Ting et al. 2016), aunque en el caso del NICHD los datos solo se refieren a pacientes a partir del tercer día



de vida (en la serie del HCSC, si hacemos esa limitación, sería del 56 %). Es llamativo que pese a un mayor porcentaje de pacientes diagnosticados de sepsis con confirmación microbiológica en la serie del HCSC, la tasa de uso de antibióticos es similar a la del NICHD y bastante inferior a la de CNN. Eso solo podría explicarse, bien por una mejor detección de las sepsis por el HCSC, bien por un sobrediagnóstico de sepsis en nuestra serie.

**TABLA 44. CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS POR PATOLOGÍAS EN HCSC**

	Sepsis Clínica	Sepsis Confirmada	NEC
Pacientes	43	58	21
Vancomicina	40	58	21
Cefotaxima	40	53	16
Meropenem	13	21	10
Imipenem	7	8	15
Linezolid	4	13	4
Teicoplanina	3	6	5
Anfotericina B	7	22	8

Estos datos demuestran que

- Prácticamente todos los pacientes que fueron diagnosticados de sepsis clínica, sepsis confirmada o NEC recibieron vancomicina y cefotaxima. No hubo diferencias entre los dos periodos estudiados. En el estudio del NICHD (**Stoll et al. 2002**) un 44 % de los pacientes de su muestra recibió tratamiento con vancomicina (en HCSC fue del 54 %)
- El resto de antibióticos se utiliza con mucha menos frecuencia, siendo el más utilizado Meropenem.
- Un total de 11 pacientes presentaron diagnóstico de sepsis por hongos, todos por *Candida sp.* Sin embargo, un total de 37 pacientes recibieron tratamiento con Anfotericina B, lo que representa un 16 % del total de la muestra (9 % en el caso del NICHD).
- El nulo uso de aminoglucósidos

Todos estos datos llevan a considerar el sobrediagnóstico de sepsis clínica, sepsis confirmada e incluso enterocolitis necrotizante en su forma más leve en el seguimiento de los RNMBP y al abuso de antibióticos. En el caso del sobrediagnóstico de sepsis confirmadas se halla la dificultad intrínseca al diagnóstico de sepsis por *SCoN* germen presente en la piel de los

pacientes y que frecuentemente contamina las muestras obtenidas (**Stoll et al. 2002, Becker et al. 2014**).

Aunque no en los niveles del estudio del CNN en el que hasta un 85 % de los pacientes recibieron antibióticos (**Ting et al. 2016**), en la serie del HCSC, 43 pacientes no diagnosticados de sepsis de inicio tardío confirmada o enterocolitis necrotizantes recibieron antibióticos, lo que supone que el 55 % de la población estudiada recibe antibióticos.

En un reciente estudio se encontró que un 32 % de los días de tratamiento con vancomicina fue inadecuada, porcentaje que subía al 42 % en aquellos pacientes que recibían tratamiento con carbapenems (**Patel et al. 2009**).

Aunque los antibióticos salvan vidas y son esenciales para el control de las sepsis bacterianas o fúngicas, su uso inapropiado o excesivo puede potencialmente relacionarse con efectos adversos graves, incluyendo la aparición de cepas multirresistentes (**Singh et al. 2002**) o la aparición de hongos (**Cotten et al. 2006**).

Otro potencial riesgo se ha observado al relacionar un mayor consumo de antibióticos con un aumento de mortalidad y formas graves de displasia broncopulmonar o retinopatía (**Ting et al. 2016**). En la serie del HCSC se ha observado que no hay diferencias significativas en mortalidad ni en las morbilidades asociadas a la prematuridad.

### **3 ANÁLISIS COMPARATIVO 2007-2008 VS 2012-2013**

En el análisis comparativo de los dos periodos de estudio, se observa un aumento, no significativo, en la incidencia de sepsis en el grupo de pacientes menores de 28 semanas y un aumento en la incidencia de ROP.

Este aumento de la morbilidad neonatal sucede en pacientes en los que se han modificado algunas variables: menor duración de catéteres, menor duración de ventilación mecánica (con un aumento del porcentaje de pacientes que no reciben ventilación mecánica invasiva), mayor uso de leche materna como alimento de inicio, adelanto en la consecución de nutrición enteral completa, y, sobre todo, con una mayor edad gestacional, todo considerado como factores de riesgo o asociados al desarrollo de sepsis confirmada de inicio tardío y que, por lo tanto, deberían haber facilitado un descenso en la incidencia de sepsis.

Entre las explicaciones posibles para estos datos contradictorios, podemos encontrar el mayor uso de oxigenoterapia de alto flujo, el aumento en los límites de SatO<sub>2</sub> (**Support Study Group.2010**) y un empeoramiento en las medidas básicas de prevención de la infección en los servicios de Neonatología (lavado de manos) (**Polin et al. 2012**).

## **VII. CONCLUSIONES**

1. Un 30,9 % de los pacientes menores de 1500 g ingresados en el servicio de Neonatología del HCSC presentan, al menos, un episodio de sepsis confirmada bacteriológicamente. No se ha objetivado disminución en la incidencia global de sepsis de inicio tardío al comparar los periodos 2007-2008 y 2012-2013.
2. Los pacientes que presentaron sepsis de inicio tardío tienen, en la serie estudiada, un aumento de la mortalidad (14,9 vs 10,3 en pacientes sin sepsis, aumento no significativo al ajustar por edad gestacional) una mayor incidencia, estadísticamente significativa, de ductus arterioso persistente, displasia broncopulmonar y retinopatía del prematuro. La mayor incidencia de estas morbilidades se relaciona posiblemente, con la presencia de factores proinflamatorios generados durante los episodios de sepsis.  
  
Los RNMBP con peso adecuado para edad gestacional que presentaron al menos un episodio de sepsis confirmada tuvieron mayor incidencia de bajo peso para edad postconcepcional en el momento del alta. Aquellos que presentaron bajo peso al nacimiento, independientemente de la presencia de sepsis, no fueron capaces de recuperar su percentil de peso en el momento del alta.
3. La incidencia de sepsis aumenta en pacientes de menor edad gestacional y menor peso al nacimiento. También esta aumentada en pacientes con uso prolongado de catéteres intravenosos, nutrición parenteral o ventilación mecánica y en aquellos pacientes en los que se retrasa el inicio de la nutrición enteral.
4. La tasa de sepsis encontrada en esta serie es similar a la publicada por el grupo SEN1500 (30,9 % vs 29 %), aunque superior a las presentadas en otras publicaciones internacionales.
5. No se ha encontrado diferencia en la incidencia global de sepsis de inicio tardío al comparar el periodo 2007-2008 con el 2012-2013. Sin embargo, al analizar por edad gestacional y por peso, se encontró un aumento no significativo de la incidencia de sepsis en los menores de 29 semanas de edad gestacional (y en los menores de 1000 g de peso al nacimiento) en el periodo 2012-2013.
6. Se ha encontrado un aumento de la incidencia de DAP (27 % en los pacientes sin LOS vs 64 % en los pacientes con LOS), ROP (6 % vs 28 %) y DBP (en todas las categorías) estadísticamente significativo. No se encontró asociación con NEC y con HIV.
7. Se ha encontrado una disminución de los factores de riesgo: Menor duración de catéteres, menor duración de ventilación mecánica, menor duración de nutrición parenteral, mayor uso de lactancia materna como leche de inicio que no se ha correlacionado con una disminución en la incidencia de sepsis de inicio tardío.

8. El germen más frecuentemente aislado fue *S. Epidermidis*, hallazgo que concuerda con lo publicado. Los gérmenes grampositivos causan el 71 % de los primeros episodios de sepsis de inicio tardío.
9. La combinación más frecuente de antibioterapia empírica para el tratamiento de sepsis de inicio tardío fue vancomicina junto a cefotaxima. El uso de aminoglucósidos, recomendado en las guías clínicas por presentar un menor espectro de acción que las cefalosporinas, fue testimonial.
  - a. En escasos casos, se procedió a sustituir o ajustar el tratamiento empírico, lo que prolongó innecesariamente el uso de antibióticos.
  - b. El uso de fármacos antifúngicos fue muy superior al indicado por los resultados de los cultivos. Al igual que los tratamientos antibacterianos, en escasas ocasiones se discontinuaron después de conocer la negatividad de los cultivos.
  - c. Desde 2014 se procedió a cambiar el protocolo de tratamiento antibiótico de la sepsis de inicio tardío en el servicio de Neonatología del HCSC. Actualmente el tratamiento empírico de la sepsis de inicio tardío es vancomicina y amikacina.
10. El total de pacientes tratados que no fueron diagnosticados de sepsis confirmada fue, como en todas las series publicadas, importante. Este exceso incluye el número de episodios tratados y la duración de los tratamientos prescritos.

En conclusión, los datos recogidos concuerdan con la literatura publicada. Como dato relevante señalar que pese a la mejora en el tiempo en los factores de riesgo asociados a sepsis de inicio tardío no solo no se ha encontrado una disminución en la incidencia de sepsis, sino que se ha encontrado un aumento, no significativo, de la incidencia de sepsis en los pacientes de menor edad gestacional en el periodo 2012-2013.

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Adams-Chapman I, Stoll BJ. Prevention of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Pediatr*. 2002; 14:157–64.
2. Adams-Chapman I. Long-Term Impact of Infection on the Preterm Neonate. *Semin Perinatol* 2012;36:462-470.
3. Aly H, Badawy M, El-Kholy A, Nabil R, Mohamed A. Randomized, Controlled Trial on Tracheal Colonization of Ventilated Infants: Can Gravity Prevent Ventilator-Associated Pneumonia? *Pediatrics* 2008; 122: 770-774.
4. American Academy of Pediatrics. 2012. *Escherichia coli and Other Gram-Negative Bacilli (Septicemia and Meningitis in Neonates)*. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Longs SS (ed). Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Ed. American Academy of Pediatrics. Elk Grove Village, IL. pp 321-324.
5. Avila-Figueroa C, Goldmann DA, Richardson DK, Gray JE, Ferrari A, Freeman J. Intravenous lipid emulsions are the major determinant of coagulase negative staphylococcal bacteremia in very low birth weight newborns. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 10–17.
6. Bartels DB, Schwab F, Geffers C, Poets CF. Nosocomial infection in small for gestational age newborns with birth weight <1500 g: a multicentre analysis. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*. 2007;92(6):F449-F453.
7. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-Negative Staphylococci. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014;27(4):870-926. doi:10.1128/CMR.00109-13.
8. Belling-Dierks F, Glaser K, Wirbelauer J, Rücker V, Frieauff E. Does rapid enteral feeding increase intestinal morbidity in very low birth weight infants? A retrospective analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 1: 1-7.
9. Benjamin D.K., Miller W., Garges H., et al: Bacteremia, central catheters, and neonates: when to pull the line. *Pediatrics* 2001; 107: 1272-1276.
10. Benjamin DK, Stoll BJ, Gantz MG, et al. Neonatal Candidiasis: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Judgment. *Pediatrics*. 2010;126(4):e865-e873. doi:10.1542/peds.2009-3412.
11. Birch JL, Newell SJ. Gastroesophageal reflux disease in preterm infants: current management and diagnostic dilemmas. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 2009; 94: F379–F383.
12. Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. Concurrent bloodstream infections in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2014 Jan; 164(1): 61-6.
13. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-Five Years of Neonatal Sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* 2005; 116: 595-602.

14. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379: 2162–72
15. Boghossian NS, Page GP, Bell EF, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple gestation births. *J Pediatr*. 2013; 162: 1120–4.
16. Borroni C, Carlevaro C, Morzenti S et al. Survey on retinopathy of prematurity (ROP) in Italy . *Italian Journal of Pediatrics* 2013, 39:43
17. Bradley JS, Nizet V. Staphylococcal Infections. Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J. Editores. En Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 8ª Ed; 2015, p. 475-503.
18. Brecht M, Clerihew L, McGuire W. Prevention and treatment of invasive fungal infection in very low birthweight infants *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2009; 94; F65-F69
19. Camacho-Gonzalez A, Spearman P, Stoll BJ. Neonatal Infectious Diseases. Evaluation of Neonatal Sepsis. *Pediatr Clin N Am* 2013; 60: 367–389.
20. Canalsalut.gencat.cat [web]. Barcelona: Agència de Salut Pública de Catalunya; Diciembre 2015 [acceso 20 de marzo de 2017]. De Jané M, Vidal MJ, Tomás Z, Maresma M. Indicadors de salut perinatal a Catalunya. Any 2014 Informe complet. Disponible en [http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home\\_canal\\_salut/professionals/temes\\_de\\_salut/vigilancia\\_epidemiologica/documents/arxiu/info\\_complert\\_14\\_perinatal.pdf](http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vigilancia_epidemiologica/documents/arxiu/info_complert_14_perinatal.pdf).
21. Ceriani JM, Fernández S, Márquez M, Garsd A, Mariani G. Clinical outcome of neonates with nosocomial suspected sepsis treated with cefazolin or vancomycin: a non-inferiority, randomized, controlled trial. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(4):308-14. doi: 10.1590/S0325-00752014000400004.
22. Chen M, Citil A, McCabe F, et al. Infection, oxygen, and immaturity: interacting risk factors for retinopathy of prematurity. *Neonatology*. 2010; 99:125–132
23. Clark RH, Gordon P, Walker WM, Laughon M, Smith PB, Spitzer AR. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2012 Mar;32(3):199-204.
24. Coggins SA, Wynn JL, Weitkamp JH. Infectious causes of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2015 Mar; 42(1): 133–154.
25. Cole CR, Hansen NI, Higgins RD, et al: Bloodstream infections in very low Birth Weight infants with intestinal failure. *J Pediatr* 160:54-59.e2,2012
26. Cordero L, Sananes M, Ayers LW. Comparison of a closed (Trach Care MAC) with an open



- endotracheal suction system in small premature infants. *J. Perinatol* 2000; 20: 151-6.
27. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr Neonatol* 2016 ;57(4):265-73. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.09.007.
28. Cotten CM, McDonald S, Stoll B, Goldberg RN, Poole K, Benjamin DK Jr. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics*. 2006; 118: 717–22
29. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123:58–66.
30. Dani C, Bertini G, Corsini I, Elia S, Vangi V, Pratesi S, Rubaltelli FF. The fate of ductus arteriosus in infants at 23–27 weeks of gestation: from spontaneous closure to ibuprofen resistance. *Acta Paediatr* 2008; 97: 1176–1180.
31. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, et al. Infectious Diseases Society of America, Society for Healthcare Epidemiology of America, Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:159–177.
32. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100: F257–F263.
33. Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. *Am J Infect Control*. 2009; 37: 783–805
34. Elovitz MA, Mrinalini C, Sammel MD: Elucidating the early signal transduction pathways leading to fetal brain injury in preterm birth. *Pediatr Res* 59:50-55, 2006
35. Ericson JE, Thaden J, Cross HR, Clark RH, Fowler VG Jr, Benjamin DK Jr et al. Antibacterial Resistance Leadership Group. No survival benefit with empirical vancomycin therapy for coagulase-negative staphylococcal bloodstream infections in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34(4): 371.
36. Ergaz Z, Arad I, Bar-Oz B, et al. Elimination of vancomycin-resistant enterococci from a neonatal intensive care unit following an outbreak. *J Hosp Infect* 2010;74:370–6.
37. Ferrer C, Almirante B. Infecciones relacionadas con el uso de catéteres vasculares. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32: 115–124.

38. Flidel-Rimon O, Friedman S, Lev E, Juster-Reicher A, Amitay M, Shinwell E. Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birthweight infants. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*. 2004;89(4):F289-F292. doi:10.1136/adc.2002.021923.
39. Gastmeier P, Geffers C, Schwab F, Fitzner J, Obladen M, Ruden H. Development of a surveillance system for nosocomial infections: the component for neonatal intensive care units in Germany. *J Hosp Infect* 2004; 57: 126-131
40. García-Muñoz Rodrigo F, Díez Recinos AL, García-Alix Pérez A, Figueras Aloy J, Vento Torres M. Changes in perinatal care and outcomes in newborns at the limit of viability in Spain: the EPI-SEN Study. *Neonatology*. 2015;107(2):120–9.
41. Garland J. Strategies to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia in Neonates. *Clin Perinatol* 2010;37:629-643.
42. Garner JS, Emori WR, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-140.
43. Giufrè M, Geraci DM, Bonura C, Saporito L, Graziano G, Insinga V, Aleo A, Vecchio D, Mammina C. The Increasing Challenge of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli Results of a 5-Year Active Surveillance Program in a Neonatal Intensive Care Unit. *Medicine* 2016; 95(10): 1-10.
44. Glass HC, Bonifacio SL, Chau V, et al. Recurrent postnatal infections are associated with progressive white matter injury in premature infants. *Pediatrics*. 2008;122(2):299–305
45. Goldman A. The Immune System in Human Milk and the Developing Infant. *Breastfeed Med*. 2007; 2: 195–204
46. Golombek SG, Sola A, Baquero H et al. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. *An Pediatr* 2008;69:454-81
47. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claude N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr*. 1996;128:470-8.
48. Gordon A, Isaacs D. Late onset neonatal Gram-negative bacillary infection in Australia and New Zealand: 1992-2002. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(1):25–29
49. Gray JW, Patel M. Management of antibiotic-resistant infection in the newborn. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2011; 96: 122–127

50. Griffin IJ, Tancredi DJ, Bertino E, Lee HC, Profit J. Postnatal growth failure in very low birthweight infants born between 2005 and 2012. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016 Jan;101(1):F50-5. doi: 10.1136/archdischild-2014-308095.
51. Grisaru-Soen G, Friedman T, Dollberg S, Mishali H, Carmeli Y. Late-onset bloodstream infections in preterm infants: a 2-year survey. *Pediatr Int.* 2012 Dec;54(6):748-53. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03679.x.
52. Gupta A, Ampofo K, Rubenstein D, Saiman L. Extended spectrum beta lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a review of the literature. *J. Perinatol.* 2003 Sep;23(6):439-43.
53. Hira V, Kornelisse RF, Sluijter M et al. Colonization dynamics of antibiotic-resistant coagulase-negative Staphylococci in neonates. *Journal of Clinical Microbiology* 2013; 51(2): 595–597.
54. Hope R, Livermore DM, Brick G, et al.; BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Non-susceptibility trends among staphylococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001–06. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(2): 65–74.
55. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36: 309-32.
56. Hornik CP, Fort P, Clark RH, et al. Early and Late Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants from a Large Group of Neonatal Intensive Care Units. *Early human development.* 2012;88(Suppl 2):S69-S74.
57. Hwang JH, Lee EH, Kim EA-R. Retinopathy of Prematurity among Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea: Incidence, Treatment, and Risk Factors. *Journal of Korean Medical Science.* 2015;30(Suppl 1):S88-S94. doi:10.3346/jkms.2015.30.S1.S88.
58. Instituto Nacional de Estadística. INEbase / Demografía y población / Fenómenos demográficos. Disponible en: [www.ine.es/inebmenu/mnu\\_dinamicapob.htm](http://www.ine.es/inebmenu/mnu_dinamicapob.htm).
59. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP). The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophtalmol (Paris).* 2005;123(7):991-999
60. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163(7): 1723-9.
61. Johnson TJ, Patel AL, Jegier BJ, Engstrom JL, Meier PP. Cost of morbidities in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2013; 162(2):243–249, e1

62. Kansagra K, Stoll B, Rognerud C, et al. Total parenteral nutrition adversely affects gut barrier function in neonatal piglets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285: G1162–70.
63. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical Microbiology of Bacterial and Fungal Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants. *Clinical Microbiology Reviews*. 2004;17(3):638-680. doi:10.1128/CMR.17.3.638-680.2004.
64. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1660-6.
65. Kresken M, Becker K, Seifert H, Leitner E et al. Resistance trends and in vitro activity of tigecycline and 17 other antimicrobial agents against Gram-positive and Gram-negative organisms, including multidrug-resistant pathogens, in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 1095–1103.
66. Kumar S, Ingle H, Prasad DV, Kumar H. Recognition of bacterial infection by innate immune sensors. 2013; 39(3): 229-46. doi: 10.3109/1040841X.2012.706249.
67. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, et al. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr* 2011; 159: 720–5.
68. Lau C, Ambalavanan C, Chakraborty H, Wingate M, Carlo W. Extremely Low Birth Weight and Infant Mortality Rates in the United States. *Pediatrics* 2013; 131: 855-860.
69. Lee SM, Chang M, Kim K-S. Blood Culture Proven Early Onset Sepsis and Late Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea. *Journal of Korean Medical Science*. 2015;30(Suppl 1):S67-S74. doi:10.3346/jkms.2015.30.S1.S67.
70. Lee J, Dammann O: Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012, 17:26–29.
71. Lim WH, Lien R, Huang YC, Chiang MC, Fu RH, Chu SM, Hsu JF, Yang PH. Prevalence and Pathogen Distribution of Neonatal Sepsis Among Very-Low-Birth-Weight Infants. *Pediatrics and Neonatology* 2012; 53: 228-234
72. Liñares J, Sitges-Serra A, Garau J, Pérez JL, Martín R. Pathogenesis of Catheter Sepsis: a Prospective Study with Quantitative and Semiquantitative Cultures of Catheter Hub and Segments. *J. Clin. Microbiol*. 1985; 21: 357-360.
73. Lobete C, Fernández B, López JB. Prognostic Factors of Mortality in Very Low-Birth-Weight Infants with Neonatal Sepsis of Nosocomial Origin. *Am J Perinatol* 2013; 30: 353–8.
74. López Sastre JB, Coto D, Fernández-Colomer B et al. Neonatal sepsis of nosocomial origin:

- an epidemiological study from the Grupo de Hospitales Castrillo J. Perinat Med. 2002; 30: 149-157.
75. López Sastre JB, Fernández-Colomer B. Sepsis en el recién nacido. An Pediatr Contin 2005; 3: 18-27.
76. Mahieu LM, De Muynck AO, Ieven MM, De Dooy JJ, Goossens HJ, Van Reempts PJ. Risk factors for central vascular catheter associated bloodstream infections among patients in a neonatal intensive care unit. J Hosp Infect. 2001; 48(2): 108–116
77. Makhoul I, Sujov P, Smolkin T, Luskin A, Reichman B. Pathogen-specific early mortality in very low birth weight infants with late-onset sepsis: a national survey. Clin. Infect. Dis. 2005; 40:218–24
78. Manzoni P, Leonessa M, Galletto P, Latino MA, Arisio R, Maule M, et al. Routine use of fluconazole prophylaxis in a neonatal intensive care unit does not select natively fluconazole-resistant *Candida* subspecies. Pediatr Infect Dis J. 2008;27(8):731-7. doi: 10.1097/INF.0b013e318170bb0c.
79. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. N Engl J Med 2007; 356: 2483–95.
80. Marchant EA, Boyce GK, Sadarangani M, Lavoie PM. Neonatal Sepsis due to Coagulase-Negative Staphylococci. Clinical and Developmental Immunology 2013; Article ID 586076.
81. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estado de la seguridad del paciente neonatal. Informes, estudios e investigación 2015. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Centro de publicaciones. 2015
82. Mishra S, Agarwal R, Jeevasankar M, Deorari AK, Paul VK. Minimal enteral nutrition. Indian J Pediatr. 2008 Mar;75(3):267-9.
83. Mitha A, Foix-L'Hélias L, Arnaud C, et al; EPIPAGE Study Group. Neonatal infection and 5-year neurodevelopmental outcome of very preterm infants. Pediatrics 2013;132(2):e372–e380
84. Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2013; 3: CD000504.
85. Mwaniki M, Atieno M, Lawn J, Newton C. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. Lancet 2012; 379: 445–52.
86. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992 to June 2002, issued August 2002. Am J Infect Control 2002;30:458—475.

87. Neu J, Walker WA. Necrotizing Enterocolitis. *N Engl J Med* 2011;364:255-64.
88. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics*. 2010 Feb;125(2):e214-24. doi: 10.1542/peds.2009-0913.
89. Pascual A. Pathogenesis of catheter-related infections: lessons for new designs. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 256–264.
90. Pammi M. Epidemiology and risk factors for Candida infection in neonates. In: UpToDate, Waltham, MA (Acceso 13 de marzo de 2017). Disponible en <http://www.uptodate.com/>
91. Papile LA, Burstein J; Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular haemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1500 g. *J Pediatr* 1978; 92: 529-534.
92. Patel SJ, Oshodi A, Prasad P, Delamora P, Larson E, Zaoutis T et al. Antibiotic use in neonatal intensive care units and adherence with Centers for Disease Control and Prevention 12 Step Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 1047–51.
93. Payne NR, Carpenter JH, Badger GJ, Horbar JD, Rogowski J. Marginal increase in cost and excess length of stay associated with nosocomial bloodstream infections in surviving very low birth weight infants. *Pediatrics* 2004; 114(2): 348–55.
94. Pérez S, Rueda S, Alfonso J, Barrio MI, Callejón A, Cortell I et al. Grupo de Trabajo de Patología Respiratoria Perinatal de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Protocolo de seguimiento de los pacientes con displasia broncopulmonar. *An Pediatr (Barc)*. 2016; 84(1):61.e1--61.e9.
95. Perlman SE, Saiman L, Larson EL. Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control*. 2007; 35(3): 177–182.
96. Pessoa-Silva CL, Miyasaki CH, de Almeida MF, Kopelman BI, Raggio RL, Wey SB. Neonatal late-onset bloodstream infection: attributable mortality, excess of length of stay and risk factors. *Eur J Epidemiol* 2001;17(8):715–720
97. Polin RA, Denson S, Brady MT, Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Epidemiology and diagnosis of health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics*. 2012; 129: e1104–9.
98. Polin RA, Denson S, Brady MT, Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Strategies for Prevention of Health Care–Associated Infections in the NICU. *Pediatrics*. 2012; 129: e1085-93.

99. Polin RA, Saiman L. Nosocomial Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. *Neoreviews* 2003; 4: e81-88.
100. Ramasethu J. Prevention and treatment of neonatal nosocomial infections. *Maternal Health, Neonatology, and Perinatology*. 2017; 3:5. DOI 10.1186/s40748-017-0043-3.
101. Rite Gracia S, Fernández Lorenzo JR, Echániz Urcelay I, Botet Mussons F, Herranz Carrillo G, Moreno Hernando J, et al. Niveles asistenciales y recomendaciones de mínimos para la atención neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79(1):51.e1–51.e11.
102. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; 3: CD004454.
103. Rogowski J, Staiger D, Patrick T, Horbar J, Kenny M, Lake ET. Nurse Staffing and NICU Infection Rates. *JAMA Pediatr*. 2013 May ; 167(5): 444–450.
104. Schlapbach LJ, Aebischer M, Adams M, et al: Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss national cohort of extremely premature infants. *Pediatrics* 128:e348-e357, 2011
105. Shah J, Jefferies AL, Yoon EW, Lee SK, Shah PS. Canadian Neonatal Network. Risk Factors and Outcomes of Late-Onset Bacterial Sepsis in Preterm Neonates Born at < 32 Weeks' Gestation. *Am J Perinatol* 2015; 32: 675–682.
106. Shah PS, Lui K, Sjörs G, Mirea L, Reichman B, Adams M, et al. International Network for Evaluating Outcomes (iNeo) of Neonates. Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight and Very Preterm Neonates: An International Comparison. *J Pediatr*. 2016 Oct;177:144-152.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.04.083.
107. Shalabi M, Adel M, Yoon E, Aziz K, Lee S, Shah PS. Canadian Neonatal Network. Risk of Infection Using Peripherally Inserted Central and Umbilical Catheters in Preterm Neonates. *Pediatrics*. 2015 Dec;136(6):1073-9.
108. Shane AL, Hansen NI, Stoll BJ, et al. Methicillin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia and meningitis in preterm infants. *Pediatrics* 2012;129:e914–22.
109. Shim JW, Jin H-S, Bae C-W. Changes in Survival Rate for Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea: Comparison with Other Countries. *Journal of Korean Medical Science*. 2015;30(Suppl 1):S25-S34. doi:10.3346/jkms.2015.30.S1.S25.
110. Singh N, Dhayade A, Mohamed AL, Chaudhari TV. Morbidity and Mortality in Preterm Infants following Antacid Use: A Retrospective Audit. *International Journal of Pediatrics* 2016; Article ID 9649162.

111. Singh N, Patel KM, Léger MM, et al. Risk of resistant infections with Enterobacteriaceae in hospitalized neonates. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(11):1029-1033.
112. Sohn A, Garret DO, Sinkowitz-Cochran RL, Grohskopf LA, Levine GL, Stover BH et al. The Pediatric Prevention Network. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: Results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr* 2001; 139: 821–7.
113. Soll RF, Edwards WH. Emollient ointment for preventing infection in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2): CD001150.
114. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*. 1996; 129: 63–71.
115. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol* 2003; 27: 293–301
116. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff A, Hintz SR, Vohr B, Higgins RD. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292:2357–2365.
117. Stoll BJ, Hansen N, Bell E, Shankaran S, Laptook A, Walsh M et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; 126: 443–456.
118. Stoll BJ, Hansen N, Bell E, Walsh M, Carlo WA, Shankaran S et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015; 314(10): 1039-1051.
119. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):285–91
120. Su BH, Hsieh WS, Hsu CH, Chang JH, Lien R, Lin CH; Premature Baby Foundation of Taiwan (PBFT). Neonatal outcomes of extremely preterm infants from taiwan: comparison with Canada, Japan, and the USA. *Pediatr Neonatol*. 2015 Feb;56(1):46-52. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.05.002.
121. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target Ranges of Oxygen Saturation in Extremely Preterm Infants. *The New England journal of medicine*. 2010;362(21):1959-1969. doi:10.1056/NEJMoa0911781.



122. Terrin G, Passariello A, De Curtis M, Manguso F, Salvia G, Lega L, et al. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. *Pediatrics* 2012; 129: e40-5. doi: 10.1542/peds.2011-0796
123. Thaden JT, Ericson JE, Cross H, Bergin SP, Messina JA, Fowler VG Jr, Benjamin DK Jr, Clark RH, Hornik CP, Smith PB, Antibacterial Resistance Leadership Group. Survival Benefit of Empirical Therapy for *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections in Infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34(11): 1175-9.
124. Thomas K, Shah PS, Canning R, Harrison A, Lee SK, Dow KE. Retinopathy of prematurity: Risk factors and variability in Canadian neonatal intensive care units. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015;8(3):207-14.
125. Ting JY, Synnes A, Roberts A, Deshpandey A, Dow K, Yoon EW et al. Association Between Antibiotic Use and Neonatal Mortality and Morbidities in Very Low-Birth-Weight Infants Without Culture-Proven Sepsis or Necrotizing Enterocolitis. *JAMA Pediatr.* 2016 Dec 1;170(12):1181-1187. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.2132.
126. Tiskumara R, Fakharee SH, Liu CQ, et al. Asia-Pacific Neonatal Infections Study. Neonatal infections in Asia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: F144–8.
127. Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, Lien R, Huang HR, Chiang MC, et al. Risk Factors and Outcomes for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteremia in the NICU *Pediatrics* 2014; 133: e322–e329
128. Tsai MH, Wu IH, Lee CW, Chu SM, Lien R, Huang HR, Chiang MC, Fu RH, Hsu JF, Huang YC. Neonatal gram-negative bacillary late-onset sepsis: A case-control-control study on a prospectively collected database of 5233 admissions. *American Journal of Infection Control* 2016; 44: 146-53.
129. van den Berg JP, Westerbeek EA, van der Klis FR, [Berbers GA](#), [van Elburg RM](#). Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. *Early Hum Dev* 2011;87:67–72.
130. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T et al. Neonatal infections in England: The NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96: F9–F14.
131. Verstraete E, Boelens J, De Coen K, Claeys G, Vogelaers D, Vanhaesebrouck P, Blot S. Healthcare-associated bloodstream infections in a neonatal intensive care unit over a 20-year period (1992-2011): trends in incidence, pathogens, and mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(5):511-8. doi: 10.1086/675836.

132. Volpe JJ. Cerebral white matter injury of the premature infant—more common than you think. *Pediatrics*. 2003;112:176-180.
133. Vucovich MM, Cotton RB, Shelton EL, et al. Aminoglycoside-mediated relaxation of the ductus arteriosus in sepsis-associated PDA. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;307(5): H732–H740.
134. Walsh M, Fanaroff A, Trembath A. Epidemiology for Neonatologists. In: Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, Martin RJ, Fanaroff A, Walsh M (Eds). Elsevier Saunders, Philadelphia 2015, p, 16-19.
135. Wang LW, Lin YC, Wang ST, Yeh TF, Huang CC. Hypoxic/ischemic and infectious events have cumulative effects on the risk of cerebral palsy in very-low-birth-weight preterm infants. *Neonatology*. 2014;106(3):209-15
136. Washburn Tolsma KA, EN, Chen M, Duker J, Leviton A, Dammann O. Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity: The ELGAN Study. *Arch Ophthalmol*. 2011 Dec;129(12):1555-63.
137. Weismann LE M. Nosocomial viral infections in the neonatal intensive care unit. In: Walthman (MA): UpToDate; 2016 [acceso 30 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
138. Weismann LE, Pammi M. Clinical features and diagnosis of bacterial sepsis in the preterm infant (<34 weeks gestation). In: Walthman (MA): UpToDate; 2016 [acceso 30 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
139. Wójkowska-Mach J, Gulczyńska E, Nowiczewski M, Borszewska-Kornacka M , Domańska J, Merritt TA et al. Late-onset bloodstream infections of Very-Low-Birth-Weight infants: data from the Polish Neonatology Surveillance Network in 2009–2011. *BMC Infectious Diseases* 2014, 14:339.
140. Zeitlin J, Draper ES, Kollée L, Milligan D, Boerch K, Agostino R et al. Differences in Rates and Short-term Outcome of Live Births Before 32 Weeks of Gestation in Europe in 2003: Results From the MOSAIC Cohort. *Pediatrics*. 2008 Apr;121(4):e936-44.
141. Zeitlin J, Mohangoo A, Delnord M. EUROPEAN PERINATAL HEALTH REPORT. Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010. [monografía en internet]. Paris. Europeristat Project. 2010. Disponible en [http://www.europeristat.com/images/doc/EPHR2010\\_w\\_disclaimer.pdf](http://www.europeristat.com/images/doc/EPHR2010_w_disclaimer.pdf)

142. Ziebuhr W, Hennig S, Eckart M, Kränzler H, Batzilla C, Kozitskaya S. Nosocomial infections by *Staphylococcus epidermidis*: how a commensal bacterium turns into a Pathogen. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2006; 28(1): S14-S20.
143. Patrones de mortalidad en España, 2011 [monografía en Internet]. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014. Consultado el 14/06/2016. Disponible en <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/docs/PatronesMortalidadEspana2011.pdf>